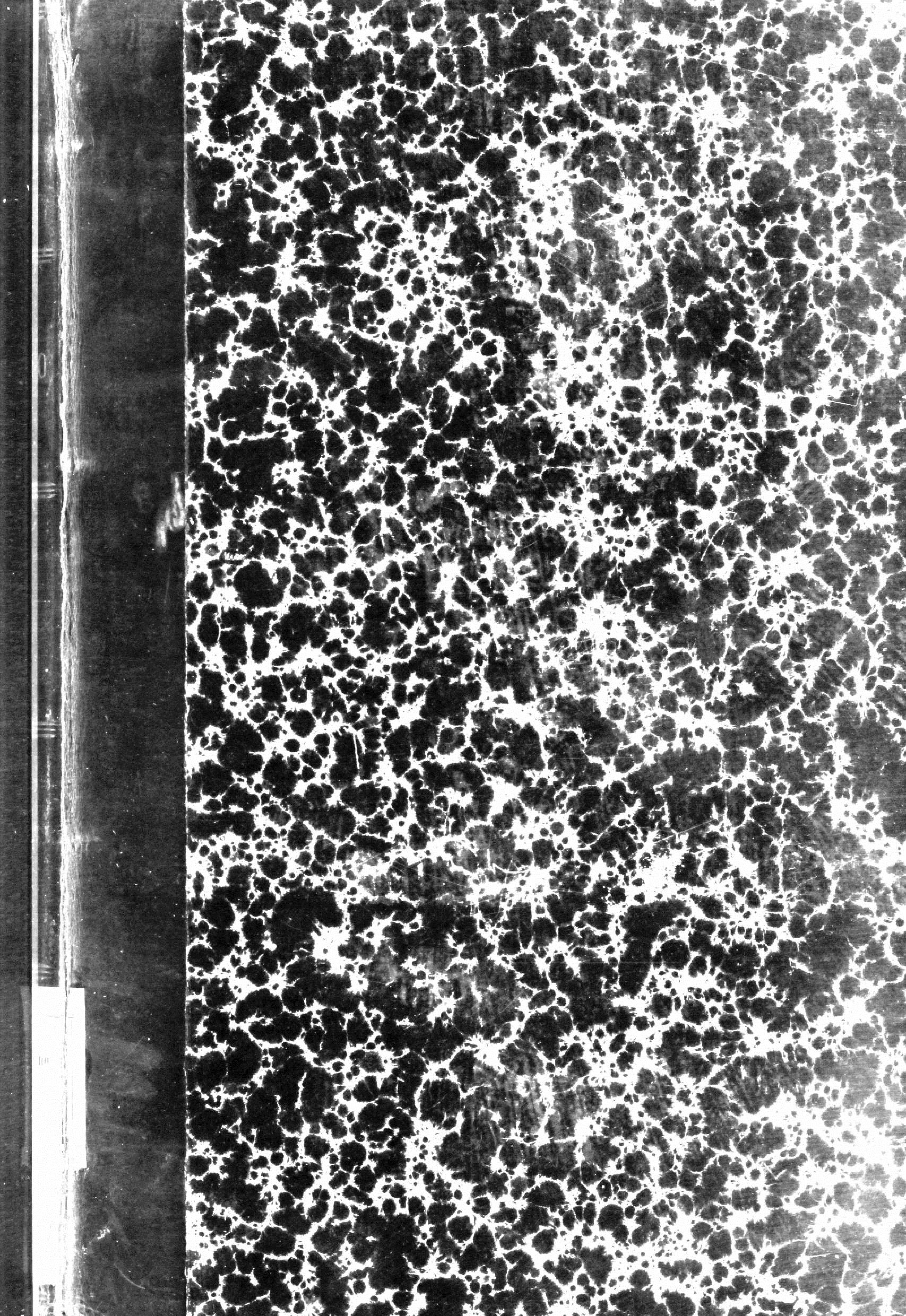



CARTOLERIA E LIBRERIA
GASTALDI
DI A. DIENA
TORINO
Via Berthollet

IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI

DIRETTORE

DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE

DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Volume V - Anno 1898

ROMA

SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

—

1898

Roma, 1898 — Tipografia Elzeviriana.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA.

Volume V.

Prof. **GUIDO BACCELLI**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

ARCANGELI dott. UBERTO, medico primario nell'Ospedale di S. Giovanni, libero docente di patologia medica nella R. Università di Roma. *Pag.* 567.

ASCOLI dott. VITTORIO, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma, libero docente di patologia speciale medica dimostrativa, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pagine* 193, 537.

Banti prof. **Guido**, Direttore dell'Istituto di Anatomia patologica in Firenze. *Pag.* 104, 295.

BARUCHELLO cap. dott. LEOPOLDO, aiuto onorario nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. *Pag.* 286.

BENVENUTI dott. EZIO, assistente nell'Istituto anatomico patologico della R. Università di Pisa. *Pag.* 77.

BIGNAMI dott. AMICO, aiuto nell'Istituto anatomopatologico della R. Università di Roma, libero docente di anatomia patologica, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pag.* 18.

Bocci prof. **Balduino**, Direttore dell'Istituto fisiologico della R. Università di Siena. *Pag.* 383.

BOERI dott. GIOVANNI, coadiutore della I Clinica medica della R. Università di Napoli, libero docente di patologia speciale medica. *Pag.* 477.

BROCCHIERI dott. MICHELE, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. *Pag.* 489.

BUCCELLI dott. NICOLÒ, aiuto nella Clinica psichiatrica della R. Università di Genova, dirigente la Sezione malattie nervose nell'Ospedale Pammatone. *Pag.* 345.

Colella prof. **Rosolino** Direttore della Clinica psichiatrica della R. Università di Messina. *Pag.* 342.

CUOGHI COSTANTINI dott. FERRUCCIO, assistente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. *Pag.* 265.

D'AMATO dott. LUIGI, Istituto di anatomia patologica nella R. Università di Napoli. *Pag.* 404.

DE ANDREIS dott. FRANCESCO, assistente straordinario nella I Clinica medica della R. Università di Napoli. *Pag.* 477.

De Renzi prof. **Errico**, Direttore della I Clinica medica nella R. Università di Napoli. *Pag.* 101.

DE ROSSI dott. SCIPIONE, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 149.

DIONISI dott. ANTONIO, assistente nell'Istituto anatomo-patologico della R. Università di Roma. *Pag.* 419.

Ducrey prof. **Augusto**, Direttore dell'Istituto dermosifilopatico della R. Univ. di Pisa. *Pag.* 15.

FINZI dott. G. *Pag.* 294.

GHERARDINI dott. PIETRO, docente di patologia ed anatomia patologica veterinaria nella R. Università di Bologna. *Pag.* 323.

Gosio prof. **Bartolomeo**, Direttore dei Laboratori scientifici della Sanità pubblica. *Pag.* 311.

Grassi prof. **G. B.**, Direttore del Laboratorio di Anatomia comparata nella R. Università di Roma. *Pag.* 469.

LUISADA dott. EZIO, Clinica pediatrica di Firenze. *Pag.* 297, 362.

MERGONI dott. FRANCESCO, Laboratorio di Patologia generale della R. Univ. di Parma. *Pag.* 436

PACCHIONI dott. DANTE, Clinica pediatrica di Firenze. *Pag.* 297, 362.

PICCARDI dott. G., aiuto nella Sezione dermosifilopatica del Policlinico generale in Torino. *Pagina* 331.

POGGI dott. GIUSEPPE, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Bologna. *Pag.* 49, 117.

REM-PICCI dott. GIACOMO, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma, libero docente di patologia speciale medica dimostrativa. *Pag.* 197, 273.

RESPIGHI dott. EMILIO, aiuto nell'Istituto dermosifilopatico della R. Università di Pisa. *Pag.* 15.

SCHUPFER dott. FERRUCCIO, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Univ. di Roma, libero docente di patologia speciale medica. *Pag.* 128.

SETTI dott. GIOVANNI, assistente nella Clinica medica della R. Università di Genova. *Pag.* 425.

Silva prof. **Bernardino**, Direttore della Clinica medica propedeutica della R. Università di Pavia. *Pag.* 393.

TOGNOLI dott. ENNIO, medico in Tresigallo (Ferrara). *Pag.* 522.

TRAINA dott. ROSARIO, assistente nell'Istituto di patologia generale della R. Università di Palermo. *Pag.* 441.

Traversa prof. **Gaetano**, Direttore dell'Istituto farmacologico della R. Univ. di Sassari. *Pag.* 1.

VESPA dott. BENIAMINO, assistente nella Clinica psichiatrica della R. Università di Roma. *Pag.* 249.

VIOLA dott. GIACINTO, aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Padova. *Pagine* 66, 167, 229.

ZENONI dott. COSTANZO, 2° Settore nell'Istituto di Anatomia patologica nella R. Università di Torino. *Pag.* 33, 131, 180.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA.

Volume V.



Anno V. Roma, 1° gennaio 1898. Vol. V-M (Fasc. 1).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Meccanismo d'azione della Fisostigmina
SUI MOVIMENTI DELL'INTESTINO

[615.78]

Ricerche del dottor GAETANO TRAVERSA

Prof. straordinario di Farmacologia e direttore dell'Istituto farmacologico della R. Università di Sassari

I.

Fra i sintomi che caratterizzano l'azione della fisostigmina, meritano speciale considerazione le alterazioni funzionali dell'intestino. Si sa che la fisostigmina favorisce la espulsione di materiale fecale; che anzi, con dosi alquanto elevate, si hanno scariche alvine frequenti, solide dapprima, acquose poi e perfino sanguinolente, accompagnate a tenesmo rettale più o meno intenso.

Quest'azione eccoprotica, evidentissima sul cavallo, ha dato luogo all'applicazione della fisostigmina nella cura della stipsi tanto nell'uomo quanto in clinica veterinaria.

Subbotin vanta nell'uomo guarigioni di accumuli di feci nell'intestino crasso, dipendenti da catarro di lunga durata e ribelli a tutti i purganti. Anche Schaeffer, Hiller, W. Maschka, riferiscono osservazioni in cui la fisostigmina fu adoperata con successo nei casi di ostinate costipazioni e contro l'atonia intestinale.

In veterinaria il Dickerhoff di Berlino applicò per il primo l'azione del farmaco sull'intestino nel trattamento delle coliche seguite ad accumulo di sostanze alimentari, nonchè in tutti quei casi in cui, per l'atonia delle pareti intestinali, era rallentata od ostacolata la progressione degli escrementi verso le parti posteriori del tubo digerente. Tali vantaggi furono confermati da Froehner, Nocard, Jungers, Peters, Cagny, ecc.; sicchè è ovvio presso le cliniche veterinarie l'uso della fisostigmina nella cura delle coliche intestinali.

È riconosciuto che la fisostigmina, nel provocare lo svuotamento dell'intestino, accelera il moto peristaltico; che giunge, per dosi tossiche, come osservò per il primo Bauer (1) sui conigli e sui gatti, fino ad un vero spasmo e che dura ancora un poco dopo la morte.

(1) Bauer. Medicin. Centralblatt, anno 1866, p. 577.

Però disparate sono le opinioni circa il meccanismo con cui per la fisostigmina la peristalsi cresce di attività. Per alcuni la disperistalsi è dovuta ad eccitazione dei nervi motori che animano le fibre muscolari (BAUER, WESTERMANN, GOETZ, VON BEZOLD) (1).

Altri, più recenti, attribuiscono invece l'acceleramento dei moti peristaltici ad eccitazione diretta sulle fibre muscolari liscie (HARNACK e WITHOWSKI, SCHMIEDEBERG) (2).

Infine non è mancato chi abbia creduto non esser necessario invocare l'irritazione diretta od indiretta della muscolatura dell'intestino, facendo dipendere la diarrea da paralisi del simpatico, alla quale seguirebbe dilatazione dei vasi intestinali e quindi ipersecrezione delle glandole consecutiva alla dilatazione vascolare (FRASER, RABUTEAU) (3).

Nonostante questa divergenza di opinioni e di risultati sperimentali, oggi è ritenuto dai farmacologi, dopo il lavoro di HARNACH e WITOWSKI, che la fisostigmina, nell'esagerare le contrazioni dell'intestino, agisce con meccanismo assolutamente muscolare (SCHMIEDEBERG, BRUNTON, W. BERNATZIK e VOGL).

In sostegno di tale opinione si adduce il fatto, osservato da HARNACH e WITOWSKI e da SCHMIEDEBERG, che i moti peristaltici, resi più violenti dalla fisostigmina, non cessano per dosi paralizzanti di atropina, e che questa non impedisce alla fisostigmina di spiegare la sua azione sulla contrazione degli intestini.

Anche la pilocarpina, la muscarina e la nicotina aumentano, come si sa, la peristalsi intestinale. Però l'effetto della loro azione sull'intestino viene prontamente paralizzato da piccole dosi di atropina, nè si provoca sugli animali atropinizzati, perchè queste sostanze producono disperistalsi per eccitazione degli apparecchi nervosi allogati nelle pareti dell'intestino e non, come si attribuisce alla fisostigmina, per diretta irritazione della tunica muscolare.

E SCHMIEDEBERG, per dare una dimostrazione palpabile del differente meccanismo con cui questi alcaloidi producono un effetto identico sui movimenti dell'intestino, amministrava ad un animale (gatto) successivamente muscarina, atropina e fisostigmina. Ne seguirono dapprima, per l'azione eccitante della muscarina sui nervi motori dell'intestino, contrazioni più vivaci di esso; quindi, per l'azione paralizzante dell'atropina sui medesimi apparecchi nervosi, rilasciamento completo dell'intestino, e finalmente, per l'azione eccitante della fisostigmina sulle fibre muscolari liscie, di nuovo contrazioni violente dell'intestino.

A conclusione simile erano venuti HARNACK e MEYER (4) sopra un coniglio, al quale avevano successivamente iniettato pilocarpina, atropina e fisostigmina.

Il punto capitale, dunque, su cui HARNACK, WITHOWSKI MEYER, SCHMIEDEBERG, poggiano il meccanismo muscolare della fisostigmina, è « che questa, anche negli animali atropinizzati, esagera le contrazioni enteriche ».

Tale risultato, benchè accettato da BRUNTON (5), è stato, come dissi, da altri contraddetto. Sicchè io nel 1894 dovendo, a scopo scolastico, assicurarmi della esattezza o meno di questo dato sperimentale, ripetei la stessa esperienza sul cavallo, iniettandogli successivamente sotto la cute pilocarpina, atropina, fiso-

---

(1) WESTERMANN. *Ueber die Wirkung d. Cal. Bohne.* Inaug. Dissert. Dorpat, anno 1867.
BEZOLD Medicin. Centralblatt, anno 1867, p. 241.
GOETZ. Untersuch a. d. physiol. Laborat. i. Wurzburg, anno 1869, Bd. II, p. 263.
(2) HARNACK e WITHOWSKI. *Pharmacologische Unters ueber das Physostigmin und Calabarin.* Arch. f exsp. Path u. Pharm, Bd V, pag 201.
SCHMIEDEBERG. Compendio di farmacologia. Trad. ital del prof P. ALBERTONI.
(3) RABUTEAU. *Traité de Thérapie et de Pharmacologie.* Paris, 1884. Edition 4ª.
(4) HARNACK e MEYER Arch. f. exp. Path. u Pharm. Bd. 12°, 1880.
(5) BRUNTON. *Trattato di Farmacologia e Terapeutica.*

stigmina. Ottenni: per la iniezione di gm. 0,40 di pilocarpina, deiezioni alvine che tosto si arrestarono per l'azione di gm. 0,30 di atropina, nè furono più provocate dalla iniezione di gm. 0,15 di salicilato di fisostigmina.

In un precedente lavoro ho provato che l'atropina rende meno attivi e, secondo le dosi, arresta i movimenti peristaltici, perchè sopprime più o meno completamente la eccitabilità degli apparecchi nervosi. Ho altresì confermato che l'atropina arresta prontamente la disperistalsi causata dalla pilocarpina e che questa, nell'accelerare le contrazioni, eccitando i medesimi apparecchi nervosi su cui l'atropina agisce paralizzando, riesce assolutamente inefficace sullo intestino di animali atropinizzati.

Ora, se la fisostigmina apportasse in realtà, come oggidì si ammette, una eccitazione diretta sulla fibra muscolare liscia, i fenomeni intestinali non avrebbero dovuto mancare sul cavallo atropinizzato, essendo dall'atropina rispettata la contrattilità delle fibre liscie.

Questo primo insuccesso mi offrì l'occasione di sottoporre ad un rigoroso esame di controllo la questione del meccanismo con cui la fisostigmina eccita la peristalsi, e dell'antagonismo che sotto questo punto di vista passa fra l'atropina e la fisostigmina.

Gli esperimenti furono fatti sul cane e sul cavallo.

II.

Azione della fisostigmina sui movimenti dell'intestino. Suo antagonismo con l'atropina.

Gli effetti dell'azione della fisostigmina sull'intestino, nonchè il modo come essi si modificano sotto l'influenza dell'atropina, si mostrano evidentissimi sui cavalli, che meglio, ed a preferenza di qualsiasi altro animale, si prestano a questo genere di ricerche sia per la imponenza dei fenomeni, sia per la loro costanza e rapidità.

E affinchè i risultati delle esperienze non lasciassero aperta la obbiezione ad altri mossa da Brunton, che la fisostigmina riuscì inattiva sugli animali atropinizzati perchè data in dosi insufficienti ad eccitare contrazioni dell'intestino, volli con osservazioni preliminari precisare su ciascun cavallo la quantità di fisostigmina necessaria a produrre disordini intestinali spinti al più alto grado di intensità e durata.

Trentasei esperienze mi diedero costantemente i seguenti risultati:

1. Per dosi di gm. 0,10 a 0,15 di salicilato di fisostigmina si hanno, dopo 8-12 minuti dalla iniezione ipodermica, quattro a sei deiezioni alvine nello spazio di un'ora. Con dosi di gm. 0,20 a 0,30, l'espulsione di sostanze escrementizie è frequentissima ed accompagnata ad intenso tenesmo; si hanno coliche, espulsione di gas e di materiale mucoso commisto spesso a striature sanguigne; i disordini enterici durano da 3 a 5 ore.

2. Sugli animali ai quali si siano, 10-15 minuti prima, iniettati sotto la cute centgm. 30 di solfato neutro di atropina, gli effetti clinici dell'azione della fisostigmina sull'intestino mancano completamente, ancorchè si siano propinate dosi di gm. 0,20-0,30, capaci di provocare disturbi intestinali gravissimi e della durata di parecchie ore.

3. Se s'iniettano, sempre sotto la cute, dosi di gm. 0,20 a 0,30 di fisostig-

mina, opportune a provocare disordini intestinali intensi e durevoli; e quindi, al comparire di questi o quando hanno già raggiunto un certo grado di gravezza, si danno anche ipodermicamente centgm. 25-30 di atropina, i fenomeni intestinali (espulsione violenta di feci e di gas, tenesmo, coliche) cessano immediatamente e del tutto.

Nel cavallo dunque l'atropina non solo si oppone all'azione della fisostigmina sull'intestino, ma ne neutralizza altresì gli effetti.

Come si vede, questi risultati stanno in aperta contraddizione con quelli ricavati da Harnack e Withowski, da Schmiedeberg, da Harnack e Meyer, da Brunton.

La ragione dell'azione antagonista dell'atropina e della fisostigmina sta in ciò: che le due sostanze modificano in senso opposto le contrazioni enteriche e gli apparecchi nervosi, da cui esse dipendono.

Sperimentando sul cavallo, ebbi ad osservare in due casi in cui volli, per seguire le alterazioni dei movimenti enterici, aprire la cavità addominale, che, mentre in condizioni fisiologiche l'intestino è sede semplicemente di movimenti tranquilli e regolari che si diffondono come onda peristaltica, invece sotto l'azione della fisostigmina si ha da un lato esagerazione dei moti peristaltici, che diventano molto marcati e frequenti, dall'altro lato poi si producono contrazioni generali su tutto l'intestino.

In alcune zone predomina la contrazione delle fibre longitudinali; l'intestino si raccorcia sù sè stesso e prende la forma pieghettata. In altre zone predomina la contrazione delle fibre circolari; l'intestino è più ristretto e sembra diviso in tante sezioni a mo' di rosario. In altre anse infine la contrazione circolare è molto energica e diffusa; di modo che l'intestino nel sito, in cui il fenomeno si verifica, appare fortemente contratto a mo' di nastro.

Sicchè per l'azione della fisostigmina nel cavallo la funzione motrice dell'intestino offre due ordini di sintomi: esagerazione cioè dei movimenti peristaltici, ed energiche contrazioni della tunica muscolare con prevalenza or dell'azione delle fibre longitudinali, or di quella delle fibre circolari.

Primo a comparire è l'aumento della peristalsi; dopo 5-10 minuti seguono le abnormi contrazioni delle pareti intestinali, per le quali il contenuto ed i gas dell'intestino vengono con estrema violenza ricacciati verso il retto.

Volli, sopra un cavallo cloralizzato, registrare i movimenti dell'intestino mercè l'enterografo a trasmissione; aperta la cavità addominale, limitai con due legature un pezzo del digiuno per la lunghezza di 20 centimetri; e, lavatolo con soluzione fisiologica di cloruro sodico alla temperatura di 38°, v'introdussi, per una apertura fatta sull'estremo periferico dell'ansa, l'ampolla dell'enterografo.

Essendo impossibile applicare un metodo migliore in grazia della mole dell'animale, ricopersi tutto l'intestino, per non farlo raffreddare, con garza sterilizzata calda e bagnata con la soluzione clorurata.

Stante la corta durata dell'esperimento, i risultati grafici non potevano riuscire più dimostrativi.

La curva *A* fu registrata alle ore 12,35 prima di amministrare la fisostigmina: come si vede, i movimenti peristaltici sono lenti, regolari, abbastanza appariscenti.

La curva *B* fu scritta alle ore 12,39, cioè tre minuti dopo la iniezione di 10 centgm. di salicilato di fisostigmina nella vena giugulare: i movimenti peristaltici sono molto forti, frequenti ma sempre ritmici.

La curva *C* fu scritta alle ore 12,41. La peristalsi si esagera vieppiù; ad intervalli nel tratto intestinale, su cui si sperimenta, si osservano contrazioni circolari più o meno diffuse dell'intestino, che si traducono negli enterogrammi come grandi pulsazioni in cui predomina la fase di contrazione.

Queste andarono gradatamente aumentando d'intensità; nelle curve *D* e *E*,

registrate alle ore 12,44, si vedono forti contrazioni spastiche dell'intestino, di cui una fortissima, della durata di 30".

In queste condizioni alle ore 12.46, s'iniettarono nella giugulare 10 centigrammi di solfato di atropina. Dopo 4 minuti cessarono le contrazioni violente prodotte dalla fisostigmina e si ebbe la quiete dell'intestino: come si vede però dalla curva *F*, la linea enterografica è leggermente ondulata; ciò che prova essere l'intestino ancora sede di leggeri movimenti che sfuggono alla semplice ispezione diretta.

Durante l'aperistalsi dell'intestino, l'applicazione degli elettrodi della corrente indotta ovvero di un sale sodico (cloruro o carbonato) sulla superficie peritoneale d'una zona d'intestino produsse solo una contrazione locale.

Nuove dosi di fisostigmina non riuscirono a suscitare contrazioni dell'intestino.

*
* *

Nè diversamente reagisce l'intestino all'azione della fisostigmina nel cane, dove studiai i movimenti enterici col metodo grafico. L'esperienze riguardano sia cani operati di fistola enterica col processo Vella, ed aventi quindi gl'intestini al coverto, sia cani in cui fu aperta la cavità addominale nel bagno di soluzione fisiologica di cloruro di sodio a 38°,5.

In entrambi i casi seguii l'identico procedimento che, dopo vari tentativi, dovetti prescegliere per le mie ricerche sull'atropina come quello che soddisfa a tutte l'esigenze dell'esperienza e che, ricco di vantaggi, resiste a qualsiasi obbiezione. Negli animali con fistola enterica quindi tenni conto dei movimenti del cuore e del respiro, che vennero, contemporaneamente alla contrazione dell'intestino, registrati. Negli animali poi, in cui si aprì l'addome, l'esperienza ebbe luogo nella camera umida sotto una temperatura costante di 38°,5–39°; in queste condizioni di esperimento si aveva l'opportunità di osservare con la ispezione diretta i movimenti di tutto l'intestino e di registrare altresì con l'enterografo quelli che accadevano in una porzione limitata di ansa intestinale.

Per immobilizzare l'animale mi servii della leggera curarizzazione e della respirazione artificiale: provai difatti che piccole dosi di curaro, quali si richiedono per la scamparsa dei movimenti volontari, modificano punto o poco l'attività motoria dell'intestino. Trattandosi di un farmaco che, come la fisostigmina, eccita i movimenti dell'intestino, ebbi ottimi effetti dalla cloralizzazione, la quale rende più spedita l'esperienza, non essendo necessaria la respirazione artificiale.

I risultati di queste ricerche, molto significativi, concordemente provarono:

1. Che la fisostigmina, iniettata sotto la cute alle dosi di grammi 0,0005 a 0,001, accelera e rinforza notevolmente la peristalsi. Dosi di gm. 0,002 a 0,005 provocano violente contrazioni dell'intestino fino ad aversi un vero tetano di esso. Per la insorgenza delle forti contrazioni delle fibre muscolari liscie, l'intestino prende la forma or anulata, or a rosario se la contrazione delle fibre circolari è completa, or a fettuccia, or infine la forma pieghettata se predomina l'azione delle fibre longitudinali.

2. Che l'aumento della peristalsi e la produzione di abnormi contrazioni dell'intestino mancano negli animali atropinizzati.

3. Che l'acceleramento della peristalsi ed il tetano dell'intestino immediatamente scompariscono per l'azione dell'atropina.

4. Che l'intestino sovraeccitato dalla fisostigmina e condotto in quiete dall'atropina, reagisce allo stimolo sodico ed elettrico con una contrazione locale.

A conferma delle mie deduzioni presento una serie di curve grafiche. Basta considerarle un pochino, perchè si acquisti la più ferma convinzione dell'esattezza dei risultati e della bontà del metodo di ricerca.

Le curve della Tav. II appartengono ad un cane cloralizzato del peso di kg. 7,150; aperta la cavità dell'addome nel bagno clorurato e dentro la camera umida, si limitò fra due legature, rispettando il mesenterio coi suoi nervi e vasi, una porzione del digiuno per la lunghezza di 20 centm.; applicatovi l'enterografo, s'iniettò gm. 0,002 di fisostigmina sotto la cute.

La curva *A* fu registrata alle ore 14.18, prima di dare il farmaco; i movimenti enterici sono lenti, deboli, alquanto intermittenti.

La curva *B* fu scritta alle ore 14.18 cioè 4 minuti dopo la iniezione di fisostigmina. I movimenti peristaltici divennero più marcati, più frequenti; ad intervalli si produce qualche forte contrazione della tunica muscolare, espressa da più alte ed ampie escursioni della penna scrivente (*a, b, c*).

Man mano queste abnormi contrazioni diventano più violente e durevoli. Come appare dalle curve *D* e *E,* scritte consecutivamente alle ore 14.21, l'intestino di tratto in tratto spasticamente si contrae e rimane qualche tempo in contrazione; negl'intervalli di pausa, durante la quale la tunica muscolare si rilascia, ridiventano visibili i movimenti peristaltici.

La iniezione ipodermica di gm. 0.03 di atropina, fatta alle ore 14.23, rimette in quiete l'intestino (curva *F*).

Durante la fase di riposo, l'intestino si contrae allo stimolo elettrico; per lo stimolo sodico non si produce la contrazione ascendente.

Effetti simili si vedono nelle curve della fig. III, ottenute, sopra un cane leggermente curarizzato, dall'intestino ad addome aperto. S'iniettarono sotto la cute complessivamente 5 mmg. di fisostigmina.

Or giacchè l'atropina impedisce alla fisostigmina di accelerare il moto peristaltico e di produrre gli effetti eccoprotici nel cavallo caratteristici; giacchè la disperistalsi ed i fatti diarroici consecutivi si dileguano per dosi paralizzanti di atropina, è chiaro che la fisostigmina esagera la peristalsi e suscita contrazioni generali dell'intestino eccitando gli apparecchi nervosi che animano e governano i movimenti dell'intestino.

Il fatto poi, che un intestino, sovreccitato dalla fisostigmina e rimesso in quiete dall'atropina, reagisce allo stimolo elettrico e sodico contraendosi, conferma che l'atropina rispetta la proprietà contrattile della fibra liscia e che quindi, nel neutralizzare gli effetti disperistaltici della fisostigmina, non poteva agire paralizzando la tunica muscolare.

In tal guisa crolla la base su cui Harnack, Withowski, Meyer e Schmiedeberg poggiavano il meccanismo dell'azione disperistaltica della fisostigmina.

III.

Influenza della innervazione sulla genesi della disperistalsi per fisostigmina.

L'avere constatato che negli animali atropinizzati manca l'azione disperistaltica della fisostigmina e che l'atropina è capace di neutralizzare gli effetti di quella sull'intestino, non significa aver definito il meccanismo con cui la fisostigmina aumenta l'attività motoria dell'intestino.

In base ai risultati finora ottenuti, possiamo soltanto affermare che la fisostigmina agisce sull'intestino con un meccanismo nervoso, ma non specificare su quale degli apparecchi nervosi che hanno rapporti coi movimenti intestinali, essa porta l'azione eccitante.

L'abitudine invalsa di attribuire ad una data sostanza la virtù di eccitare

i sistemi nervosi periferici dell'intestino solo perchè l'atropina sospende gli effetti eccitanti di quella data sostanza, non parmi, per quanto comoda, altrettanto scientificamente giustificabile. Inquantochè potrebbe la fisostigmina non avere azione alcuna sulla innervazione periferica dell'intestino ed intanto l'atropina, paralizzando i gangli enterici e le terminazioni periferiche dei nervi motori, può neutralizzare gli effetti disperistaltici della fisostigmina per la ragione molto ovvia, che gli stimoli, che partono dai centri superiori, non possono più influire sulla muscolatura dell'organo, cui sono destinati, atteso la interruzione nelle vie nervose di conduzione determinata dall'atropina.

Il conchiudere che la fisostigmina eccita gli apparecchi nervosi periferici dal solo fatto ch'essa riesce inattiva negli animali atropinizzati, mi sembra inconsulto ed un errore grossolano tanto quanto quello in cui cade chi volesse dare alla stricnina la virtù di eccitare le terminazioni intramuscolari dei nervi motori solo perchè le convulsioni stricniche mancano nelle rane curarizzate.

Adunque il primo quesito, che mi si affacciò alla mente, fu: quanta parte i centri nervosi prendono nella produzione dei disordini motori dell'intestino, che seguono all'azione della fisostigmina?

Per risolverlo, studiai gli effetti della sostanza sull'intestino:

a) su cani e cavalli col taglio dei vago-simpatici al collo;

b) su cani col midollo spinale sezionato a livello della 5ª vertebra lombare; in alcuni distrussi la sostanza del midollo sottostante al taglio, ove si crede esistere il centro ano-spinale di Budge;

c) su cani, in cui si operò tanto il taglio dei vago-simpatici, quanto quello del midollo lombare e la distruzione di questo.

Il risultato di tali esperienze fu concorde: la fisostigmina provocò sempre esagerazione dei movimenti peristaltici e violente contrazioni dell'intestino, che spesso assunsero la forma spasmodica e tetanica. Nell'acme della disperistalsi, l'atropina, iniettata nella vena giugulare (gm. 0,01-0,02) apportò prontamente la quiete dell'intestino.

Nei cavalli colla sezione di entrambi i vago-simpatici al collo, la fisostigmina provocò sempre deiezioni multiple e violente di materiale fecale con carattere mucoso: eguale risultato ebbi su cavalli profondamente cloralizzati.

È fuor di dubbio che i centri nervosi superiori non partecipano al meccanismo della disperistalsi: questa quindi potrebbe essere riferita vuoi agli apparecchi nervosi periferici, vuoi ai gangli del simpatico addominale, sotto il cui dominio la funzione motoria dell'intestino continua ancora a rimanere.

Cercai portare un po' di luce sulla quistione, studiando il comportarsi delle contrazioni dell'intestino verso la fisostigmina in cani, in cui, previa laparotomia, venivano diligentemente ricercati ed asportati o distrutti col termo-cauterio di Pacquelin, i gangli celiaci. Operai nella camera d'aria calda a 38°; durante l'operazione, lunga e delicata, il pacchetto intestinale era coperto di garza riscaldata alla stufa ed imbevuta di soluzione clorurata a 38°.

Tale ricerca fu, per quanto laboriosa, altrettanto istruttiva; giacchè in tre casi, in cui l'operazione mi riuscì felicemente, potei scrivere le contrazioni dell'intestino prima e dopo l'azione della fisostigmina: le curve della fig. 4ª mostrano che le contrazioni intestinali, già molto indebolite, divennero per l'iniezione di gm. 0,005 di fisostigmina più vivaci e più frequenti; comparvero pure forti contrazioni dell'intestino, che, prima della morte, aumentarono al punto da aversi veri spasmi tonici della tunica muscolare che durarono fino alla morte dell'animale.

È mestieri quindi concludere che la fisostigmina, nell'esagerare i movimenti peristaltici e nel produrre contrazioni diffuse dell'intestino, circoscrive la sua

azione agli apparecchi nervosi periferici di moto (fibre terminali e gangli automatici).

In appoggio a questo modo di vedere stanno anche gli effetti della fisostigmina sui movimenti d'un tratto d'intestino staccato dal corpo e mantenuto in vita colla circolazione artificiale.

IV.

Azione della fisostigmina e suo antagonismo coll'atropina sui movimenti dell'intestino staccato.

Circolazione artificiale. — Nonostante i risultati positivi ottenuti sull'animale vivente in cui l'intestino fu sottratto dall'influenza della sua innervazione estrinseca, il dubbio di non avere distrutto tutte le molteplici vie nervose di comunicazione tra i centri nervosi e la innervazione intrinseca dell'intestino mi spinse, prima di dare un valore reale alle esperienze sull'animale vivente, a studiare qual'è l'azione della fisostigmina sui movimenti d'un pezzo d'intestino reciso e sottoposto alla circolazione artificiale.

Mi servii dell'apparecchio di Mosso. Per la preparazione dell'intestino seguii il procedimento di Salvioli con quelle modifiche, che ho minutamente descritto nel mio lavoro sull'atropina. Per la circolazione adoperai la miscela di 35 parti di sangue fresco di cane e di 70 parti di soluzione fisiologica di clururo sodico.

Esperimento 1°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg 40

QUANTITÀ DI SANGUE in cmc. defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti		STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato (gr. 00,5 % di sal. di fisostigmina)	
13	...	
15	...	
15,4	...	
14,8	...	
...	15,3	I movimenti peristaltici sono molto più frequenti e marcati.
...	16	
...	19,4	
...	21,3	
...	20	
18	...	Cessa l'aumento della peristalsi.
16,7	...	
14,5	...	
11,4	...	
...	12,4	Ricompare, molto esagerata, la peristalsi. Di tratto in tratto si osserva qualche contrazione energica e circoscritta delle fibre circolari.
...	14	
...	16,8	
...	20,4	
...	23,5	
...	21	
...	17	Movimenti peristaltici esagerati. Accade la contrazione diffusa dell'intestino, che sembra diviso in anelli.
...	10	
9,4	...	
11	...	
12	...	
14	...	L'intestino riprende la normale attività.

Esperimento 2°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg. 36

QUANTITÀ DI SANGUE in cmc. defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti		STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato (gr. 0.02 0/0 di fisostigmina)	
11,5	...	
12	...	
10,4	...	
12,3	...	
...	13	
...	15,4	
...	18	
...	19	Rinforzo ed acceleramento dei moti peristaltici.
...	22,3	
...	21	
...	20,4	
17	...	
16,5	...	I movimenti peristaltici sono meno frequenti e meno energici.
12	...	
9,8	...	
9,5	...	
...	10	
...	13,4	
...	16	I movimenti peristaltici ricompariscono frequenti e più evidenti. Si nota qualche contrazione generale, non molto violenta, dell' intestino.
...	19,2	
...	20	
...	13,4	
...	16,7	

Esperimento 3°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg. 32

QUANTITÀ DI SANGUE in cmc. defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti		STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato (gr. 0.10 0/0 di fisostigmina)	
9,4	...	
10	...	
9	...	
7,5	...	
...	7,8	Esagerazione dei movimenti peristaltici. Si osserva qualche contrazione, poco diffusa, delle fibre circolari.
...	10,4	
...	12	
...	14	
...	19	
...	22	
...	17	
...	20	
...	14	Violente contrazioni dell' intestino, che si presenta a mo' di rosario prima, e contratto a nastro poi. L'intestino è pallido, entra in spasmo tonico ed arresta quasi del tutto i suoi movimenti.

Segue ESPERIMENTO 3°.

QUANTITÀ DI SANGUE in cmc. defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti		STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato (gr. 0,02 °/° di fisostigmina)	
...	9	
...	5,2	
...	2,4	
...	2	
3	...	
3,3	...	
4,1	...	
5	...	
5,4	...	
7	...	Cessa lo spasmo della tunica muscolare: ritornano i movimenti peristaltici. Cessa lo spasmo dei vasi.
10	...	

ESPERIMENTO 4°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg. 32

QUANTITÀ DI SANGUE in cmc. defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti		STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato (gr. 0.06 °/° di fisostigmina)	
14	...	
14,4	...	
13	...	
11	...	
12,4	...	
...	13	
...	14,7	
...	16,4	
...	19	I movimenti peristaltici sono più forti e frequenti.
...	23,4	
...	22	
...	18,2	
...	20	
...	17,4	Comparisce qualche contrazione diffusa, or più or meno energica: corrispondentemente si ha restringimento dei vasi.
...	14	
...	11,4	
...	8,2	
...	7	
...	6	
...	3,4	Contrazioni spasmodiche dell' intestino molto forti.
2	...	
3,4	...	
5	...	
6	...	
9,4	...	
10,5	...	
13,2	...	
12,4	...	

Esperimento 5°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg. 32

QUANTITÀ DI SANGUE defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti in cmc.			STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato con		
	fisostigmina (0.10 %)	atropina (0.05 %)	
16	...	...	
16,5	...	...	
15,8	...	...	
14	...	...	
...	13,8	...	
...	15,2	...	Movimenti peristaltici molto energici ed accelerati.
...	17	...	
...	20,4	...	
...	23	...	
...	16	...	
...	12.4	...	
...	7,2	...	Violente contrazioni spasmodiche dell'intestino, che finisce coll'arrestare i suoi movimenti. Si arresta anche la corrente sanguigna.
...	3	...	
...	1,4	...	
...	1,2	...	
...	...	2	
...	...	3,4	
...	...	6,5	
...	..	6,8	
...	...	8,1	
...	...	13,4	Cessa lo spasmo: ricompariscono i movimenti, si ripristina la corrente sanguigna.
...	...	15,2	
...	...	17,3	
...	...	18,4	

Esperimento 6°

Pressione del liquido circolante = mm. di Hg. 35

QUANTITÀ DI SANGUE defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti in cmc			STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato con		
	fisostigmina (0.10 %)	atropina (0.10 %)	
18,4	...	...	
18,2	...	...	
18,5	...	...	
17,2	...	...	
14,3	...	..	
...	14	...	
...	17,4	...	
...	22,3	...	Movimenti peristaltici molto accentuati. Contrazioni diffuse ma non violente.

Segue ESPERIMENTO 6°

QUANTITÀ DI SANGUE defluito dalla vena mesenterica ad ogni due minuti in cmc.			STATO DELLE CONTRAZIONI INTESTINALI
Sangue normale	Sangue medicato con		
	fisostigmina (0.10 °|₀)	atropina 0.05 °|₀)	
...	27,4	...	
...	31,2	...	
...	21	...	
...	15	...	
...	11,4	...	
...	5,4	...	Spasmo dell'intestino; fortemente contratto, arresta i movimenti. Vaso-costrizione.
...	2,4	...	
...	0,5	...	
...	...	1,5	
...	...	2,4	
...	...	5	
...	...	14,5	
...	...	18,4	
...	...	21,3	Cessa lo spasmo delle pareti dei vasi e dell'intestino.

Or bene, in queste nuove condizioni di esperimento, in cui l'intestino trovasi sotto il dominio esclusivo della sua innervazione intrinseca, si ebbero risultati analoghi a quelli osservati sull'intestino dell'animale vivente.

Facendo circolare, nei vasi dell'intestino, sangue contenente piccole quantità di salicilato di fisostigmina (gm. 0,01-0,03 °₀) si producono contrazioni frequenti, molto energiche ma ordinate, le quali scompariscono quando torna a circolare sangue normale, ma ricompariscono ancora più forti per la circolazione di sangue medicato con dosi maggiori di fisostigmina (0,05-0,10 °|₀). In questo caso, quando cioè si fanno circolare dosi grandi di farmaco, l'intestino compie dapprima una serie di forti ma ritmiche contrazioni delle sue pareti; quindi entra gradatamente in un vero stato tetanico, caratterizzato da contrazioni disordinate ed irregolari della muscolatura; ed in ultimo, in preda ad un intenso spasmo tonico, arresta i suoi movimenti. Anche questo stato di contratture, in cui cade l'intestino, si dilegua per la circolazione di grande quantità di sangue normale.

È importante che un intestino, reso attivissimo nei movimenti dall'azione della fisostigmina, ritorna nel riposo assoluto, tosto che si fa circolare sangue contenente atropina.

Mentre tali alterazioni avvengono nelle contrazioni dell'intestino, la circolazione sanguigna non rimane indifferente. Modiche dosi di eserina (gm. 0,01-0,05) capaci di produrre contrazioni più vivaci dell'intestino, dilatano i vasi sanguigni; cresce difatti il volume di sangue di deflusso nell'unità di tempo. Dosi maggiori di fisostigmina, opportune a provocare contrazioni spasmodiche violente e prolungate, restringono i vasi e rallentano la velocità della corrente sanguigna. Anzi, nel momento in cui si verifica la contrazione spasmodica della tunica muscolare, l'intestino si presenta pallido ed insieme ai suoi movimenti si arresta anche la corrente sanguigna.

Senza dubbio alcuno, quindi, la fisostigmina, nel provocare contrazioni violente dell'intestino e nell'esagerare i movimenti peristaltici, eccita gli apparecchi nervosi di moto, allogati nelle pareti intestinali.

In quanto ai rapporti di dipendenza che nell'intestino staccato e sottoposto

alla circolazione artificiale passano tra le alterazioni motorie e le modificazioni circolatorie, è certo che la fisostigmina esercita la sua azione eccitante, tossica sopra i movimenti dell'intestino indipendentemente dalla circolazione sanguigna: l'aumento della peristalsi difatti coincide colla dilatazione dei vasi e colla cresciuta velocità della corrente sanguigna. La vaso-costrizione ed il rallentamento del circolo, che si verificano solo per l'azione di dosi elevate di fisostigmina e che certamente coincidono colla contrazione spasmodica dell'intestino, debbonsi, con molta probabilità, ritenere come conseguenza dello spasmo e delle contratture della tunica muscolare.

V.

CONCLUSIONI.

Da quanto ho esposto, possiamo trarre le seguenti principali conclusioni

1. La fisostigmina esagera i movimenti peristaltici non solo, ma provoca altresì violente e generali contrazioni dell'intestino e financo tetano e contratture di esso. In quei punti dove predomina la contrazione delle fibre longitudinali, l'intestino, raccorciandosi su sè stesso, prende la forma *pieghettata*. In quei punti, dove predomina la contrazione delle fibre circolari, l'intestino prende la forma *a rosario*, se la contrazione è molta energica e circoscritta; la forma *anulata*, se la contrazione è meno violenta ma circoscritta; la forma *a fettuccia*, se la contrazione è violenta e diffusa.

2. L'esagerazione dei movimenti peristaltici e le contrazioni generali dell'intestino cessano per l'azione dell'atropina nè si producono negli animali atropinizzati.

3. I centri nervosi superiori non hanno alcuna influenza sulla produzione dei fenomeni; i quali si verificano tanto sugli animali in cui si è operata la sezione dei vago-simpatici al collo, quanto in quelli in cui si è sezionato e distrutto il midollo lombare.

L'esportazione dei gangli addominali del simpatico non impedisce che la fisostigmina esageri la peristalsi e produca contrazioni spasmodiche dell'intestino.

La innervazione estrinseca quindi rimane estranea alla manifestazione dei disordini motori dell'intestino.

4. Un pezzo d'intestino staccato dal corpo e mantenuto in vita per la circolazione artificiale, reagisce all'azione della fisostigmina come l'intestino dell'animale vivente. Per circolazione di sangue medicato si hanno contrazioni più vivaci della tunica musculare e poi spasmi tonici.

5. Le modificazioni dell'attività motoria non dipendono da modificazioni della circolazione intestinale: sull'intestino reciso e sottoposto alla circolazione artificiale contemporaneamente all'aumento della peristalsi si ha dilatazione dei vasi ed acceleramento del circolo sanguigno.

La vaso-costrizione ed il rallentamento della circolazione, che in secondo tempo si verificano durante le contrazioni spasmodiche, debbonsi probabilmente interpretare come effetti della contrazione energica, diffusa e durevole della tunica muscolare; infatti il restringimento dei vasi ed il rallentamento della circolazione s'iniziano e progrediscono man mano che le contratture diventano complete, diffuse e durevoli, per cui l'intestino, fortemente contratto, arresta i suoi movimenti.

6. Un pezzo d'intestino, reso inattivo per la contrazione tonica e diffusa delle sue pareti per la circolazione di grandi dosi di fisostigmina, riprende i suoi movimenti per la circolazione di sangue medicato con atropina. Cessato lo spasmo della tunica muscolare, cessa anche il restringimento dei vasi, il cui lume invece si dilata.

7. Dal modo come l'intestino si comporta sotto l'azione della fisostigmina tanto nell'animale vivente in cui si sono sezionati i vago-simpatici ed il midollo lombare ed asportati i gangli celiaci, quanto sull'intestino isolato, bisogna ritenere che la fisostigmina esagera la peristalsi e provoca contrazioni violente e diffuse dell'intestino, eccitando gli apparecchi nervosi periferici di moto.

8. La fisostigmina ha quindi azione antagonista coll'atropina; l'antagonismo è però, come succede per la pilocarpina e l'atropina, sempre unilaterale.

*
* *

Pertanto l'azione della fisostigmina sull'intestino è identica, tranne la intensità e la durata degli effetti, alla pilocarpina non solo nosograficamente ma bensì per il meccanismo.

Entrambe le sostanze producono disperistalsi; entrambe, nel produrre quest'effetto, eccitano gli apparecchi nervosi di moto allogati nelle tuniche dell'intestino.

Cade così l'idea di Harnach e Withowski, di Meyer, di Schmiedeberg e Brunton, secondo la quale la pilocarpina e la fisostigmina si differenziano nell'azione perchè la prima cagiona contrazione tetanica dell'intestino agendo sui nervi, e la seconda produce effetto simile per la via della fibra muscolare.

Anche la fisostigmina, nell'accelerare la peristalsi e nel produrre il tetano dell'intestino, si mostra un agente essenzialmente nervoso.

II.

Istituto Dermosifilopatico della R. Università di Pisa

LA LOCALIZZAZIONE SULLA MUCOSA ORALE
della così detta "Porokeratosis"

[616.31]

pel prof. **A. DUCREY** e dott. **E. RESPIGHI**

Comunicazione preventiva (con presentazione di fotografie, pezzi di cute e mucosa affette e di preparati microscopici) fatta alla Società di Dermatologia e Sifilografia nella sua adunanza del 28 dicembre 1897.

La nuova e singolare ipercheratosi dal prof. Mibelli e da uno di noi per i primi contemporaneamente descritta (1) e della quale si sono consecutivamente occupati, riferendo casi propri, Hutchius, Reisner, Max Joseph e Gilchrist, non è affezione esclusiva della cute, come fin oggi fu considerata, potendo essa interessare anche la mucosa orale, e con notevole frequenza, almeno a giudicarne dai quattro infermi, che ci fu dato osservare, affetti dalla forma più tipica della malattia, dei quali uno soltanto ha presentato lesioni limitate al tegumento cutaneo.

Nella bocca abbiamo viste localizzazioni nella mucosa delle labbra, delle guancie, della lingua, del palato duro e molle e delle gengive, e sempre con aspetto chiaramente identico alle manifestazioni cutanee ormai universalmente note (salvo s'intende le modificazioni dovute alla sede speciale), tanto che rimarrebbe agevole la diagnosi, anche quando le lesioni cutanee per avventura avessero in qualche caso a mancare.

Tali lesioni della mucosa negl'infermi esaminati sono rappresentate da chiazzoline, che variano per grandezza da un piccolo capo di spillo ad una grossa lente, con prevalenza di quelle a dimensioni medie — circolari, ovalari, reniformi, a biscotto, policicliche od irregolari — a limite molto preciso, costituito da un rilievo lineare bianco-opaco, quasi sottilissimo fil di refe, che circoscrive un'area opalina.

L'area racchiusa, con opalescenza uniforme o quasi ed intensità varia, così da lasciar trasparire più o meno il colorito roseo della mucosa, ora è affatto piana, ora invece lievemente concava e può avere aspetto atrofico.

Il rilievo in alcune appare integro, in altre, in cui è un po' più largo, è diviso per tutta la sua lunghezza da uno stretto solco, come tracciato da una punta d'ago, in due parti, delle quali l'interna può leggermente superare l'esterna in ampiezza ed altezza.

Questo medesimo rilievo lineare, completo nel maggior numero delle chiazze, si vede talora interrotto o manca affatto, ed allora appare in sua vece una stretta doccia rosso-rosea. Questa del pari si presenta là dove si riesce con l'unghia ad asportare il rilievo, che vi era accolto.

(1) Prof. V. Mibelli. *Contributo allo studio della ipercheratosi dei canali sudoriferi (Porokeratosis)*. — Dott. E. Respighi. *Di una ipercheratosi non ancora descritta*. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, fasc. III, settembre 1893.

In qualche chiazzolina è dato scorgere una fine listerella iperemica, che fiancheggia, sia in dentro che in fuori, la base del rilievo limitante.

Una sola volta abbiamo sorpreso, in uno dei nostri infermi, sull'orlo gengivale, una chiazzettina sublenticolare, a limiti precisi, bianco-opaca, sufficientemente rilevata, quasi conoide, a superficie irregolare, verrucosa. Passandovi sopra il dito essa dà un lieve senso di rugosità, e si riesce ad avvertire così anche qualche chiazzolina a centro discretamente atrofico ed orlo rilevato. Le altre sfuggono completamente all'esame tattile.

E' bene ricordare che sulla mucosa del palato duro, anche in condizioni normali, specie sulla metà posteriore di esso, non è infrequente poter osservare più o meno numerose e distinte depressioni puntiformi rosso-brune, circondate o meno da stretto cerchiello opalino, in alcune anche leggermente rilevato. Ora in uno dei nostri infermi una chiazzolina del palato duro, affatto caratteristica dell'affezione di cui ci occupiamo, ha presentate tre di tali depressioni, due nell'interno dell'area ed una precisamente nel solco del rilievo marginale.

Il numero delle lesioni riscontrate nella mucosa è stato sempre piuttosto scarso, da un minimo di due ad un massimo di dodici e si sono viste ora isolate, ora ravvicinate e quasi tangentisi, senza sede di predilezione spiccata.

Sono scompagnate da qualunque sensazione subbiettiva, tanto che non furono mai avvertite in precedenza dai pazienti. Per tal ragione non siamo in grado di sapere se in essi la loro apparizione abbia preceduto od invece seguito quella delle manifestazioni cutanee; possiamo però affermare, dopo di aver riveduti i nostri infermi ad intervalli, nel corso complessivo di alcuni mesi, che sulla mucosa orale, come era già stato visto sulla cute, le lesioni possono subire modificazioni: lentamente estendersi, epperò confluire se prossime; farsi più evidenti e con borderello più pronunciato od invece attenuarsi nei loro caratteri fino a poter sfuggire ad un esame un po' superficiale sovrattutto quando esso non venga fatto sotto speciali incidenze di luce; da piane rendersi leggermente concave, ecc.

Alcune fra le più piccole chiazzoline pianeggianti, ad orlo rilevato, sottilissimo, specie di anelli elegantissimi, possiamo dire di averle viste apparire sotto i nostri occhi, essendosi presentate nello spazio di qualche mese, decorso tra una osservazione e l'altra.

Del resto il corso dell'affezione sulla mucosa è essenzialmente cronico come sulla cute.

Per i caratteri sopra esposti le lesioni della mucosa orale, che ripetono, come abbiamo già innanzi detto, il tipo delle lesioni cutanee, evidentemente non possono in veruna guisa andar confuse nè con le manifestazioni sulla mucosa orale del lichen di Wilson, nè con chiazze di leucoplachia, e meno ancora con altri processi capaci d'interessare la mucosa della bocca. Non crediamo opportuno, volendo rimanere nei limiti di una semplice comunicazione preventiva, venire ai dettagli di una diagnosi differenziale.

Nella congiuntiva e nella mucosa nasale dei nostri infermi non eravi nulla a notare.

*
* *

Le poche indagini istologiche, fin qui eseguite sopra tre chiazzoline lenticolari, piane, con borderello caratteristico, escise dalla mucosa labbiale, ci hanno mostrato che:

1. Il corpo di Malpighi in quasi tutta l'area della lesione è più sviluppato del normale, tranne che sui limiti di essa, dove decresce bruscamente e per un piccolo tratto si presenta assai sottile. Quivi a preferenza esso è invaso da discreta infiltrazione parvicellulare.

2. Vi è uno strato granuloso, sebbene non continuo nè uniforme, in

qualche punto rappresentato da cellule in una sola serie ed alquanto distanti fra loro, in altri da tre a quattro serie.

In una delle chiazzoline escise detto strato manca quasi affatto.

Talora si presentano leggerissimamente granulose tutte le cellule superiori fino quasi alla superficie libera.

3. Lo strato delle cellule appiattite è certo ben più alto di quello della mucosa sana circostante, ma non lo è in egual misura in tutte le chiazze. Ai due estremi poi della lesione esso si fa molto spesso e mentre si spinge in giù a cuneo nel corpo di Malpighi (là dove, come si è detto, questo si assottiglia), contemporaneamente si solleva a monticello sulla superficie libera.

Le cellule di questo strato presentano fino alla superficie libera nuclei ben distinti e colorabili e sono orizzontalmente disposte, meno che agli estremi della chiazza, dove in corrispondenza del punto più inspessito discendono e s'innalzano alquanto disordinatamente.

4. Al maggiore sviluppo dello strato di Malpighi corrisponde uno sviluppo maggiore del corpo papillare che ha piano basale con livello inferiore a quello del corpo papillare del tessuto sano, se non che agli estremi della chiazza le papille, in uno al loro piano basale, bruscamente si elevano corrispondentemente all'affondarsi delle cellule epiteliali piatte, e all'assottigliarsi dello strato di Malpighi, come sopra è accennato.

Il connettivo papillare e sottopapillare presenta dilatazione discreta dei vasi sanguigni ed infiltrazione parvicellulare piuttosto spiccata, in ispecial modo agli estremi della chiazza.

Per quanto riguarda le ghiandole, ne abbiamo visto una nel mezzo di una chiazzolina con discreta infiltrazione parvicellulare lateralmente alla porzione superiore del condotto ed elevamento del piano basale delle papille circostanti, e qualche altra ne abbiamo vista in corrispondenza del limite della lesione, senza che in nessuna fosse dato rilevare un vero zaffamento dello sbocco e della porzione alta del dótto da parte delle cellule epiteliali, e meno ancora modificazioni del condotto escretore e del corpo ghiandolare.

Questi dati anatomici spiegano:

a) l'opalinità della chiazza e il suo vario grado;

b) il rilievo filiforme periferico e il suo colore bianco-opaco;

c) la sottile listerella iperemica, che in alcune chiazze fiancheggia all'interno ed all'esterno il rilievo medesimo, nonchè la doccia, egualmente iperemica, che appare quando esso venga esportato.

Un'esposizione minuta del reperto istologico verrà data nel lavoro di prossima pubblicazione.

CONCLUSIONI:

1. Questa singolare affezione oltre alle manifestazioni cutanee può presentare manifestazioni sulla mucosa orale, che ripetono perfettamente il tipo di quelle.

2. Per la sua speciale e caratteristica fisonomia, che si riscontra costantemente tale in tutti gli infermi, essa deve venir considerata un'entità morbosa a sè. Non può andare confusa col lichen di Wilson, che sotto qualche punto di vista parrebbe essere la dermatosi che più le si avvicini; nè la si può in verun modo comprendere nel gruppo delle ittiosi;

3. Indubbiamente le spetta una denominazione propria, ma quella di *porokeratosis*, già proposta, non può convenirle.

III.

Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Alcune osservazioni sulla Linfemia

[**616.8**]

pel dott. **AMICO BIGNAMI**

Lo studio della linfemia presenta varie questioni e problemi di molto interesse per chi si occupa di ricerche ematologiche. Dopo la pubblicazione di Ebstein, che nel 1889, raccogliendo le osservazioni sparse nella letteratura medica, delineò il quadro clinico della leucemia acuta, e sopra tutto dopo quella di A. Fränkel (1), il quale con molte osservazioni personali ne ha illustrato i sintomi e l'ematologia, dimostrando che in questa forma clinica il reperto ematologico è quello di una linfemia, noi dobbiamo naturalmente distinguere due forme di linfemia: acuta l'una, cronica l'altra. Ora sarebbe degno di tutto l'interesse il ricercare, se alle notevoli differenze cliniche tra le due forme corrispondano anche differenze ematologiche ed anatomo-patologiche. Per la leucemia acuta possono servire di punto di partenza le ricerche anatomo-patologiche di Benda (2), che io avrò occasione di citare in seguito più volte.

Anche non è ben chiaro nelle varie forme di linfemia il rapporto che esiste tra le alterazioni del sangue e quelle di vari visceri. Come è noto, l'opinione di Virchow, che nella linfemia la maggior parte dei globuli bianchi neoformati provengano dalle glandule linfatiche, è ora molto discussa dagli autori, dopochè le ricerche di Neumann dimostrarono le alterazioni leucemiche del midollo osseo e la loro importanza fondamentale. Se non che, mentre è chiaro a tutti quale sia l'importanza di questa partecipazione del midollo osseo nelle leucemie spleno-midollari, non è altrettanto chiaro quale parte abbia il midollo nella produzione delle leucemie linfatiche pure. Ora, se io non erro, lo studio del midollo osseo vale a darci ragione dei caratteri principali del sangue nella linfemia, i quali, come è ben noto, consistono essenzialmente non solo nell'aumento enorme dei linfociti, ma anche in una notevolissima diminuzione della cifra assoluta e relativa dei leucociti polinucleati neutrofili.

---

(1) Prof. A. Fränkel. *Ueber acute Leukämie.* Deutsche medic. Wochenschr., 1895.

(2) Verhandlungen des Congresses für Innere Medicin, 1897. Vedi anche nello stesso volume la comunicazione di A. Fränkel: *Klinische Mittheilungen ueber acute Leukämie.*

Mentre sull'origine in sedi molteplici dei linfociti oramai quasi tutti gli autori sono d'accordo, sul secondo fatto, notato sopra, che è caratteristico della linfemia, ancora la discussione è aperta.

Ed io credo che l'esame del midollo osseo possa contribuire alla risoluzione del problema. Tralascio le altre note ematologiche d'importanza secondaria di fronte a quelle già citate, come la scarsezza nel sangue di globuli rossi nucleati o anche l'assenza, la scarsa quantità degli elementi eosinofili, la mancanza di cellule midollari notata da Fränkel nei suoi casi: dei quali fatti si trova evidente la ragione nelle alterazioni del midollo osseo.

Un'altra questione, recentemente discussa da Benda e da altri, è quella che riguarda le vie e il meccanismo, per cui gli elementi dei linfomi leucemici si versano nel sangue, mentre ciò non avviene nei linfomi aleucemici, che pur sono istologicamente simili ai primi. Ed è problema, se io non erro, ancor molto lontano dalla sua risoluzione.

Di alcune di tali questioni ho avuto occasione di occuparmi, studiando un caso di linfemia illustrato nella Scuola di anatomia patologica dal prof. Marchiafava, e paragonando le alterazioni trovate in questo con quelle dei visceri di altre forme di leucemia, che sono nella raccolta del nostro Istituto.

Si tratta di un giovane di 20 anni, malato, a quanto egli affermava, da due mesi circa, degente da 20 giorni nell'ospedale di S. Spirito, ove si era presentato in condizioni di anemia grave. Aveva tumore di milza non grande e discreto turgore delle glandole linfatiche al collo; alla percussione del torace si rilevava l'esistenza di una vasta ottusità nella regione sternale, la quale era un po' dolente. L'infermo asseriva di non aver mai avuto affanno: aveva sofferto qualche volta di epistassi. Due giorni prima della morte, ebbe vomito di materie liquide miste a bile.

All'esame del sangue si trovarono moltissimi linfociti in numero di poco inferiore a quello dei globuli rossi, e scarsi globuli rossi nucleati. Altre particolarità saranno riferite in seguito.

All'autopsia, si trovò anemia grave di tutti gli organi e aspetto leucemico del sangue: di più le seguenti alterazioni dei vari visceri, di cui riferisco in breve la descrizione, togliendola dalle note dell'autopsia.

Ciò che subito colpisce l'attenzione, è la presenza di una grossa massa sottosternale non aderente allo sterno, a superficie perfettamente liscia, la cui forma è simile a quella del timo. In questa massa si distinguono nella parte superiore due lobi, il sinistro più grande e più elevato del destro, i quali si fondono insieme nel terzo superiore del tumore. Dissecando lentamente il tumore, si trova che esso si è sviluppato tra le due lamine del mediastino anteriore; in alto ricopre i grossi vasi venosi e arteriosi, in basso si estende fin quasi alla punta del cuore. La cavità del pericardio è libera, ed il foglietto anteriore del pericardio aderisce

colla sua superficie esterna al tumore mediastinico, senza esserne invaso. I grossi vasi sanguigni non sono compressi.

La milza è aumentata di volume: i follicoli non appariscono più grandi del normale: la polpa è di color rosso chiaro. Il fegato non è molto ingrandito, i lobuli distinti.

Le glandole linfatiche del collo sono poco aumentate di volume: lo stesso è a dire per le mediastiniche e le retroperitoneali.

Cuore normale: si notano solo delle emorragie sottoepicardiche recenti; nei ventricoli si trovano grumi color mattone.

Tumori leucemici secondari si trovano in vari visceri, così nel fegato, nella milza, nella sottomucosa dello stomaco, e soprattutto nei reni, dove sono numerosissimi, tanto da far supporre che per quasi due terzi del volume la sostanza renale sia sostituita dalla infiltrazione linfomatosa.

Il midollo delle ossa – sterno, costole, ossa lunghe – è di un color rosso uniforme: non vi si vedono tumoretti e in nessun punto si presenta grigio, giallastro o verdognolo, come nelle leucemie midollari.

Che il grande tumore sottosternale non risulti dalla fusione di glandole linfatiche ingrossate, appare evidente non solo per l'aspetto uniforme della superficie esterna, ma anche per l'esame della superficie di taglio, anch'essa uniforme, liscia, omogenea. Che provenga dal timo, s'induce dalla forma, che riproduce perfettamente quella di quest'organo, dalla sede, dalla persistenza dei due lobuli superiori.

*
* *

Del tumore timico si fecero sezioni per l'esame microscopico, colorando con vari metodi, specie con quelli opportuni per lo studio delle cariocinesi. L'aspetto delle sezioni è uniforme, non è riconoscibile una divisione in lobuli. Il tessuto del tumore è costituito da linfociti disposti fittamente in uno stroma di trabecole sottilissime fornite di nuclei allungati. Molti di questi linfociti si trovano nelle varie fasi della cariocinesi, le quali si riconoscono chiaramente sopra tutto nei preparati colorati col metodo di Bizzozero: si nota che le cariocinosi sono disseminate irregolarmente senza che si possa vedere un aggruppamento in centri germinali. Malgrado ricerche prolungate, non si riuscì a trovare corpuscoli di Hassal.

L'esame dei tumori linfatici secondari è stato fatto nei reni, nei quali l'infiltrazione leucemica è diffusa intorno ai vasi e ai tubuli renali, così nella sostanza corticale come nella midollare, ma prevale intorno alle capsule glomerulari. Vi si trova pure qualche forma di cariocinesi.

L'esame morfologico del sangue è stato fatto su preparati disseccati e colorati alla Ehrlich – eseguiti due giorni prima della morte. Vi si trovò una grandissima quantità di linfociti, appartenenti alle due varietà – linfociti piccoli e linfociti grossi – i primi con nucleo fortemente colorabile coll'ematossilina, i

secondi molto meno colorabili, tutti con scarso protoplasma e grosso nucleo o rotondo o apparentemente diviso in due. In molti di essi sono dimostrabili granulazioni basofile nel protoplasma. I leucociti polinucleati e gli eosinofili sono relativamente scarsissimi. I globuli rossi nucleati sono scarsi, alcuni hanno nucleo frammentato, tutti appartengono al tipo dei normoblasti.

Si trova inoltre un discreto numero di leucociti in cariocinesi: in tre preparati ben riusciti, ho veduto due forme di gomitolo a fili ben distinti, che riempiono tutto il corpo cellulare, una corona equatoriale, una forma di diastro con inizio di divisione del corpo cellulare, una forma di divisione quasi completa del corpo cellulare con fili acromatici distinguibili, una forma di divisione irregolare. Le cariocinesi si vedono generalmente nei linfociti più grossi, ma anche ho veduto alcune forme di spirema in linfociti piccoli.

Anche nei preparati dal sangue del cuore si vedono scarsissime cariocinesi nettamente riconoscibili.

Quanto alle proporzioni dei vari elementi bianchi, i leucociti a nucleo polimorfo costituiscono solo il 6-7 per cento del numero totale: le cellule eosinofile non più dell'uno per cento; i linfociti piccoli costituiscono la grandissima maggioranza. Non ho trovato cellule midollari propriamente dette, contenenti cioè granulazioni eosinofile o neutrofile.

Veramente debbo osservare che non ho riservato il nome di linfociti ai piccoli elementi con nucleo molto colorabile, ma l' ho esteso anche ai leucociti mononucleati più grossi, sebbene, come è noto, in molti autori vi sia la tendenza a giudicare della origine midollare dei leucociti solo dalla grandezza e dalla povertà dei nuclei in cromatina. Ma, ritenendo che fino ad ora il criterio ancora più sicuro per la diagnosi delle cellule midollari sia il riconoscimento delle granulazioni specifiche, ho seguito il modo di vedere di Fränkel, il quale nelle leucemie acute considera i leucociti di varia grandezza, che si trovano nel sangue, tutti come appartenenti al gruppo dei linfociti, poggiandosi sulle ragioni che seguono:

a) la grandezza assegnata dagli AA. ai linfociti oscilla molto, e in alcune glandole linfatiche iperplastiche si nota un aumento di volume dei linfociti;

b) tra le forme cellulari mononucleate, che si osservano nel sangue, vi sono tutti i gradi di passaggio, la qual cosa fa pensare che si tratti di una serie continua di sviluppo;

c) gli stessi grossi elementi, come nel sangue, così si trovano anche nelle glandole linfatiche.

È stato veramente notato che tali elementi si trovano anche nel midollo osseo: anzi si può dimostrare che vengono in gran parte, ad es., nel mio caso, appunto dal midollo: malgrado ciò, chiamarli cellule midollari sarebbe arbitrario, stabilito che non esistono in questi elementi caratteri specifici, per cui si possa indicare con precisione donde derivano. E poichè l'origine può esser multipla, è necessario scegliere un nome che non ne indichi una sola.

All'esame microscopico del midollo delle costole fatto su vetrini disseccati e fissati con alcool assoluto ed etere, si trova una grande uniformità di reperto. Quasi tutti gli elementi cellulari hanno l'aspetto di linfociti con grosso nucleo e scarso protoplasma, e sono generalmente linfociti grossi. Tra essi si vedono scarsissime cellule a nucleo polimorfo e scarsissime eosinofile, e poche cellule midollari grosse con grande nucleo pallido e molto protoplasma omogeneo: alcune simili alle precedenti contengono granulazioni eosinofile. Anche i globuli rossi nucleati (normoblasti) sono scarsi. Vi sono poche forme di mitosi riconoscibili con certezza: non trovo cellule giganti.

Il midollo delle ossa lunghe fu fissato in formalina, ed esaminato in sezioni colorate con ematossilina ed eosina. Si trova costituito di uno stroma delicato, ma un po' più spesso e appariscente di quello del midollo osseo normale, nel quale si trova un contenuto uniforme fatto di linfociti piccoli e grossi o senza granulazioni o con granulazioni basofile. Vi si trovano anche molte grandi cellule con nucleo vescicolare di forma irregolare pallido e [protoplasma abbondante, il quale si presenta come vacuolizzato e carico di pigmento bruno o in granuli o in blocchi : altre contengono frammenti di sostanza cromatica, altre simili alle precedenti non hanno corpi inclusi. Si vedono inoltre qua e là dei blocchi informi pallidi, che per la forma debbono esser ritenuti come relitti necrotici di cellule giganti. Mancano elementi eosinofili. E' difficile riconoscere nelle sezioni i globuli rossi nucleati, che certo vi debbono esser scarsissimi. Furono esaminati vari frammenti di midollo osseo e sempre con gli stessi risultati: debbo a ggiungere solo che non mi è riuscito di vedervi elementi in evidente cariocinesi.

Sebbene dunque questo midollo presenti l'aspetto del midollo rosso ordinario, pure le differenze microscopiche sono rilevanti. Vi mancano in fatti quasi completamente le cellule midollari con le caratteristiche granulazioni e sono scarsi i globuli rossi nucleati : vi è, in altre parole, una scomparsa quasi completa di quegli elementi che sono speciali del midollo rosso o linfoide normale, e a questi si trovano sostituiti elementi con i caratteri microscopici di linfociti, tanto che a questa speciale alterazione si adatterebbe bene la denominazione di *midollo linfocitico,* per distinguerlo dal *midollo linfoide.* Con questo nome infatti è stato designato da Neumann, come è noto, il midollo rosso normale, nel quale si trovano in gran copia le forme di sviluppo dei globuli rossi : ed anche gli autori recenti adoprano l' espressione di *midollo linfoide* o *tessuto midollare linfoide* per indicare il midollo rosso ematoblastico, che si trova normalmente nella maggior parte delle ossa del tronco (vertebre, costole, sterno), e che sostituisce il midollo grasso delle ossa lunghe in varie condizioni ben note, come in molte malattie croniche che conducono a marasmo (Neumann), negli stati anemici, ecc. Ora, nel nostro caso si ha a fare con una varietà anormale di midollo rosso, nel quale mancano quasi del tutto i caratteri del midollo formatore di gio-

vani globuli rossi: varietà che non si trova, che io sappia, in altre condizioni patologiche.

Quanto al decorso, il caso descritto di linfemia, sebbene di breve durata, pur non deve esser messo nel gruppo delle leucemie acute. Manca del tutto la sindrome descritta da EBSTEIN e FRÄNKEL, e sopra tutto manca la diatesi emorragica che è uno dei sintomi più caratteristici. Anche all'esame anatomo-patologico nè le glandole linfatiche nè il tumore timico e gli altri nodi linfomatosi presentavano l'aspetto emorragico descritto recentemente da BENDA. Nel nostro caso si tratta dunque di una linfemia cronica che ha avuto decorso da principio latente o subdolo, e solo nelle ultime settimane ha dato sintomi gravi.

Intorno alle possibili differenze del reperto ematologico fra le linfemie acute e le croniche, il FRÄNKEL si esprime con molta riserva, non avendo sulla linfemia cronica esperienza sufficiente; ricorda che, secondo vari osservatori, sarebbe considerato come caratteristico delle forme croniche pure il prevalere nel sangue dei piccoli linfociti, ma ammette anche l'esistenza di forme di passaggio, cioè con linfociti grossi senza granulazioni neutrofile insieme con piccoli. L'esame del mio caso può dar ragione a questo modo di vedere: si trovano infatti nel sangue prevalenti i linfociti piccoli e non scarsi i grandi: ma poichè sono molto abbondanti le forme di grandezza intermedia che sarebbe arbitrario mettere fra le piccole o fra le grandi, così riesce quasi impossibile esprimere in cifra il loro rapporto: considerando come forme grandi solo le più sviluppate, si può ammettere che vi sia circa il 10 per cento di forme grandi. Le cariocinesi osservate pare appartengano prevalentemente alle forme grosse dei linfociti.

Intorno alla stessa questione il BENDA si esprime invece in modo più categorico, ammettendo fra linfemia acuta e cronica delle differenze anatomo-patologiche importanti. Egli ritiene infatti, che, mentre nella linfemia acuta le alterazioni degli organi ematopoietici consistono in un intenso processo di proliferazione delle cellule autoctone di ogni organo, nella *linfemia* cronica si abbia una *esclusiva* moltiplicazione neoplasica (*geschwulst-artige*) dei linfociti, come, d'altra parte, nelle altre leucemie croniche si avrebbe una esclusiva proliferazione neoplasica degli elementi midollari. Ora a me pare che una differenza così netta, in questo senso, non sia ammissibile, almeno come differenza generale. Nel mio caso, ad esempio, di *linfemia cronica*, non solo le glandole linfatiche, la milza e sopra tutto il timo, ma anche il midollo osseo prende parte, e non piccola, alla produzione neoplastica di elementi aventi i caratteri istologici di linfociti. Come ho detto sopra, l'esame istologico del midollo fa pensare ad una proliferazione atipica degli elementi midollari, ad una *metaplasia linfocitica*, cioè, del midollo osseo. Il considerare infatti i focolai di produzione linfocitica nel midollo come linfomi secondari e non come focolai autoctoni, sarebbe del tutto arbitrario, come il considerare le iperplasie delle glandole linfatiche come secondarie e metastatiche rispetto a

quella del timo, che pure per il grande sviluppo ha, nel caso speciale, l'importanza massima.

*
* *

Tutto fa credere che in questo caso la neoplasia linfomatosa del timo rappresenti l'alterazione principale e primitiva, a cui tutte le altre sono subordinate per il grado di sviluppo. La partecipazione del timo ai processi leucemici è stata, da molto tempo, dimostrata da VIRCHOW, che ha trovato quest'organo persistente e ingrossato anche in leucemici adulti. EHRLICH crede che ciò si osservi non molto infrequentemente, circa nel tre per cento dei casi.

BIRCH-HIRSCHFELD e GUTTMANN hanno descritto una notevole iperplasia del timo in due casi di leucemia in bambini. In un caso di GRAWITZ vi era un tumore del timo invadente le parti vicine come una neoplasia maligna, con alterazioni leucemiche tipiche del sangue. È noto inoltre che alterazioni del timo simili a quelle descritte in casi di leucemia, a quanto si afferma, si possono anche trovare senza leucemia. E, siano o no accompagnate da leucemia, qualche volta stanno per sè, rappresentando la lesione principale o fondamentale del caso; altre volte sono fenomeni parziali di una malattia generalizzata (linfomatosi o linfosarcomatosi) (1).

Il primo avvenimento è molto raro. Ed io non so che esista nella letteratura un altro esempio di leucemia come quello che ho riferito, in cui il tumore del timo, senza invadere gli organi vicini, abbia assunto così grandi proporzioni, che le alterazioni degli organi ematopoietici passano in seconda linea.

Una osservazione molto simile alla nostra è riferita da PALMA (2), il quale all'autopsia di un caso di leucemia linfatica descrive un grosso tumore del mediastino anteriore, non nettamente delimitato come era nel caso nostro, grande come due pugni d'uomo, avente la forma del timo, ed invadente il pericardio e le due pleure.

Ma in questo caso anche le glandole mediastiniche erano fortemente ingrossate, fino al volume di un uovo di pollo: e nello stesso modo si presentavano anche le glandole extraperitoneali, le ascellari e le inguinali. Non si comprende veramente perchè l'A. consideri il tumore timico come un sarcoma e, quindi, come sarcomi secondari i tumori delle glandole linfatiche e quelli trovati nel fegato e nella milza, ecc.: nè è ben chiaro quale rapporto egli ammetta tra questi tumori e lo stato leucemico del sangue. Il titolo stesso della sua comunicazione si presta facilmente alla critica.

---

(1) Per la letteratura della ipertrofia e della linfomatosi o linfosarcomatosi del timo, si può consultare il recente lavoro di F. GÖPPERT dell'Istituto di anatomia patologica di Heidelberg: *Ein Beitrag zur Lehre der Lymphosarcomatose.* Virchow's Archiv, Bd. 144, Supplementheft.

(2) Dott. PAUL PALMA. *Ein Fall von Sarcomatosis nach primaerem Thymussarkom verlaufend unter dem Bilde einer lymphatischen Leukaemie* Deut. med. Wochenschr., 1892.

Nel nostro caso i tumori delle glandole linfatiche hanno certo minore importanza che non in quello di PALMA.

Il tumore di milza ha gli stessi caratteri di quello che si ha quasi sempre, forse sempre, secondo A. FRÄNKEL (1), nelle leucemie linfatiche pure.

Quanto al midollo osseo, son degne di nota le alterazioni che in esso sono state trovate all'esame microscopico, malgrado l'apparenza macroscopica di un midollo rosso normale. Nei suoi casi di leucemia linfatica FRÄNKEL ha trovato il midollo sempre alterato: nelle ossa lunghe era di color rosso scuro, con emorragie; in 4 casi aveva invece un aspetto grigio-roseo linfomatoso con qua e là delle chiazze circoscritte di aspetto pioide.

Nel caso di linfemia studiato da H. F. MÜLLER anche il midollo osseo conteneva moltissimi linfociti. BENDA nella già citata comunicazione al Congresso di Medicina interna (1), occupandosi in modo speciale della anatomia patologica della leucemia acuta, rileva che il midollo osseo vi si trova sempre alterato, ma in grado molto differente: in alcuni casi presenta la metamorfosi rossa solo a chiazze, in altri si presenta da per tutto rosso-grigio o di aspetto pioide: solo in un caso si presentò gremito di piccoli noduli bianco-grigiastri. In generale il midollo, secondo BENDA, nella leucemia acuta si presenta come in uno stadio di passaggio tra il midollo degli stati anemici e quello delle leucemie croniche, e si avvicina più al primo gruppo.

All'esame microscopico BENDA ha trovato spesso prevalenti le cellule neutrofile; inoltre vi si trovano cellule eosinofile e cellule basofile o senza granulazioni, queste ultime in alcuni punti molto abbondanti.

Il gruppo degli elementi senza granulazioni o con granulazioni basofile, il quale corrisponde più alle cellule midollari di H. F. MÜLLER che a quelle di EHRLICH, comprende, secondo BENDA, le forme germinative degli elementi midollari (*Keimformen*), e per ciò l'A. assegna ad essi il nome di *myelogoni*: dai quali BENDA fa derivare le piccole cellule midollari a granulazione neutrofila o eosinofila, e gli eritroblasti. Ora nella leucemia acuta il midollo presenterebbe tutti gli stadi di proliferazione, da una proliferazione lieve, corrispondente alle alterazioni anemiche (in cui prevalgono le piccole cellule midollari, le eosinofile e gli eritroblasti), fino ad una moltiplicazione quasi esclusiva dei myelogoni: l'A. dice « quasi », perchè con una ricerca attenta vi si trovano sempre cellule eosinofile ed eritroblasti. Quando l'attività di proliferazione è intensa, non si avrebbe lo sviluppo normale degli elementi, la granulazione delle cellule presenterebbe irregolarità, e l'accrescimento dei singoli elementi sarebbe limitato.

A me pare che le alterazioni del midollo osseo nella linfemia debbano essere considerate in modo alquanto differente. Innanzi tutto non è forse corretto

(1) FRAENKEL. *Die acute Leukaemie.* Deut. med. Wochenschr., n. 39-43, 1895.
(2) L. c.

il porre insieme le alterazioni anemiche e quelle più proprie della leucemia, interpretandole come diversi stadi, meno avanzato il primo, più attivo il secondo, di un identico processo di proliferazione. Sono processi, se io non erro, del tutto differenti, per la patogenesi e pei prodotti a cui danno luogo, e debbono per ciò esser tenuti nettamente distinti. A quanto pare, nella leucemia acuta le alterazioni anemiche qualche volta sono prevalenti: nel caso di linfemia cronica invece, come risulta dalla descrizione data sopra, le alterazioni anemiche del midollo osseo hanno poca importanza, quelle leucemiche, nel senso proprio, tengono il primo posto. Queste ultime consistono essenzialmente in una atrofia e scomparsa del maggior numero degli elementi propri del midollo osseo (cellule midollari con le varie specie di granulazioni, ematoblasti), e nella sostituzione a questi di elementi senza granulazioni o con granulazione basofila, simili a grossi linfociti. La qual cosa fa pensare ad una proliferazione atipica di un gruppo di elementi a danno di quelli che normalmente costituiscono il midollo funzionante. Quanto alla questione che potrebbe farsi, se tali alterazioni del midollo siano autoctone o metastatiche rispetto a quelle delle glandole linfatiche, noto soltanto che non vi è nessuna ragione valida a favore della seconda interpretazione: e non comprendo perchè Benda, mentre sostiene che le alterazioni midollari siano autoctone nella leucemia acuta, le ritenga invece metastatiche nella linfemia cronica, d'accordo in ciò con H. F. Müller.

Questa alterazione del midollo può anche avere importanza per la questione tanto discussa del modo di comportarsi dei leucociti polinucleati nella leucemia linfatica. È noto che questi elementi sono in questi casi diminuiti fino a $^1/_4$ del normale (Fränkel) in cifra assoluta, mentre nelle leucemie croniche spleno-midollari è diminuita la cifra relativa rispetto ai mono-nucleati, ma aumentata l'assoluta. Da che questa diminuzione di polinucleati nelle linfemie? Si presterebbe perfettamente a spiegare il fatto la teoria di Löwit, per il quale autore, come è noto, la leucemia dipende da una impedita distruzione di leucociti, la cui causa si troverebbe nella impedita trasformazione dei mono– in polinucleari. Siccome questi ultimi sarebbero forme destinate a rapida distruzione, così la teoria spiegherebbe tanto l'aumento delle mono– come la diminuzione delle polinucleari. La causa della alterata metamorfosi delle mono-nucleari sarebbe in una alterazione del plasma: le alterazioni poi degli organi ematopoietici, le produzioni leucemiche secondarie, ecc., dovrebbero esser ritenute, secondo Löwit, come conseguenza della eliminazione dei leucociti dal sangue nei tessuti.

Se non che tutte le ricerche recenti (ad es. la constatazione delle cariocinesi) stanno a favore della teoria di Virchow-Neumann, perfettamente opposta a quella di Löwit, la quale d'altra parte si poggia sull'ipotesi che la trasformazione degli elementi mono- nei polinucleati avvenga nel sangue circolante, contro cui stanno le ricerche di Kurlow e di Zenoni.

Da che dunque nelle linfemie la enorme diminuzione dei leucociti a nucleo polimorfo? A spiegare la cosa, Fränkel crede non si possano fare che due ipo–

tesi: o ammettere che negli stessi organi ematopoietici, per una causa legata alla malattia stessa, sia impedita la trasformazione dei leucociti mono- nei polinucleati (sarebbe un frammento della teoria di Löwit modificato); o ammettere che il fatto sia la conseguenza dell'ingresso eccessivamente rapido dei l. mononucleati nel sangue.

È pare che l'A. propenda per quest'ultima ipotesi: infatti egli nota che nelle leucemie croniche verosimilmente l'ingresso dei leucociti nel sangue ha luogo con minore rapidità, così che possono divenire più grandi, più maturi (le granulazioni sarebbero indizio di maturità), e *possono in parte trasformarsi in polinucleati.*

Se non che, ammesso ciò, non si saprebbe come adattare l'interpretazione al caso delle linfemie croniche, come è quello descritto sopra.

A me pare che, senza cercare altre ipotesi, si potrebbe trovare una spiegazione soddisfacente di questa enorme diminuzione delle forme polinucleari nelle leucemie linfatiche, tenendo conto del risultato dell'esame istologico del midollo osseo nel nostro caso. In questo, come ho detto, si trova una scomparsa di gran parte delle cellule midollari con sostituzione di elementi del tipo linfocitico: si potrebbe parlare di una *degenerazione linfocitica* del midollo osseo. Sarebbero, in altre parole, scomparsi in massima parte quegli elementi, da cui per le ricerche di Ehrlich, Kurlow, Zenoni, ecc., si ammette si formino i leucociti a nucleo polimorfo, del sangue circolante. Se questa alterazione del midollo verrà trovata in altri casi di linfemia, potrà, se non erro, esser ritenuta come il substrato anatomico di quello stato peculiare del sangue, su cui si è tanto discusso.

Lo stesso reperto potrebbe anche spiegare la mancanza nel sangue di cellule midollari, che son considerate come caratteristiche delle altre forme di leucemia e la scarsezza e, qualche volta, la mancanza di globuli rossi nucleati, che mentre non si trovano quasi mai nella linfemia (Hayem, Wertheim, Rieder, ecc.) sono invece costanti nelle altre forme. Nelle quali, come è noto, non sono in rapporto diretto, per la quantità, col grado dell'anemia, tanto che ciò induce H. F. Müller a pensare che la loro presenza sia secondaria all'alterazione del midollo osseo nelle forme di leucemia midollare. Nello stesso modo io sarei indotto a pensare che la loro scarsezza e, rispettivamente, l'assenza nel sangue della leucemia linfatica sia conseguenza non già, come si ritiene dai più, della mancante partecipazione del midollo al processo morboso, ma della speciale alterazione descritta sopra (*degenerazione* o *metaplasia linfocitica*).

Ancora poche parole sullo stato del sangue. Alle forme di mitosi trovate nel sangue e negli organi leucemici è stata data recentemente grande importanza per la patogenesi della leucemia: su questo reperto anzi si poggiano principalmente gli Autori per sostenere la teoria di Virchow-Neumann contro quella di Löwit. Ora è noto che mitosi nel sangue circolante sono state vedute, nei

casi di leucemia spleno-midollare, dopo FLEMMING, da molti ricercatori, tra cui ricorderò H. F. MÜLLER, WERTHEIM, TROJE, RIEDER, ecc. Nel sangue di casi di linfemia pare che si ritrovino molto più di rado: FRÄNKEL ne fa menzione, ma nè MÜLLER, nè WERTHEIM, RIEDER, DOCK... sono riusciti a vederne; WERTHEIM (1) ad es. non sa come interpretare il reperto del sangue nella leucemia linfatica, nè quale importanza questa assenza di mitosi possa avere per la patogenesi di questa speciale forma di leucemia. Nel caso di linfemia studiato da MÜLLER (2) esistevano mitosi in gran numero negli organi ematopoietici, specialmente nelle glandole linfatiche iperplastiche, mentre non se ne trovarono nel sangue: dei quali fatti MÜLLER si vale per combattere la teoria di LÖWIT, che la malattia sia primitiva del sangue. Nel nostro caso si sono trovate mitosi in discreto numero nel sangue circolante, e molte più nel tumore linfomatoso del timo: onde si è indotti a credere che lo stesso concetto patogenetico sostenuto dai più per le comuni leucemie spleno-midollari valga anche per la linfemia.

*
* *

Come è noto, vari osservatori si sono occupati delle alterazioni del fegato nella leucemia, alterazioni che non è qui mestieri ricordare. BIZZOZERO e H. F. MÜLLER hanno trovato dei leucociti in mitosi nei capillari epatici. Dopo di essi SCHMIDT (3) ha insistito sulla somiglianza che presenta in alcuni casi il fegato leucemico col fegato embrionale, specialmente in quei tratti in cui si trovano i capillari molto dilatati con formazione di più o meno numerose ectasie saccate, le quali si vedono esclusivamente riempite di elementi nucleati. Quando tali ectasie avvengono in capillari vicini, le loro pareti possono quasi toccarsi, poichè le cellule epatiche che sono tra esse soggiacciono ad una grave atrofia. SCHMIDT ritiene questi vasi ectasici come sottratti alla circolazione generale, perchè non trova in essi globuli rossi; e li considera come centri di formazione di nuovi elementi del sangue. Ricordando inoltre una osservazione di VON HEUCK (4), il quale in un caso di leucemia splenica trovò nel fegato maggior numero di globuli rossi nucleati che non nella milza, considera con ciò dimostrata la grande analogia tra il fegato leucemico e il fegato embrionale, anche dal punto di vista della neoformazione di giovani globuli rossi. Anche più grande, egli aggiunge, è la somiglianza in quei fegati leucemici, nei quali si trovano cellule giganti dentro i capillari, del tutto uguali morfologicamente a quelle descritte da molti

(1) *Zur Frage der Blutbildung bei Leukaemie.* Ziegler's Centralbl 1891.

(2) H. F. MÜLLER. *Ueber Lymphaemie. Ein Beitrag zur Lehre der Leukaemei.* Ziegler's Centralbl., 1893.

(3) M. B. SCHMIDT. *Ueber Blutzellenbildung in Leber und Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen.* Ziegler's Beiträge, ecc. Bd. XI.

(4) v. HEUCK. *Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthuemlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund.* Virchow's Archiv, Bd. LXXVIII.

ricercatori nel fegato embrionale, e, come queste, verosimilmente di origine endoteliale.

Non è difficile trovare nel fegato di questo e di altri leucemici, raccolti nel nostro Istituto, dei tratti, nei quali l'alterazione del parenchima e dei vasi capillari corrisponde perfettamente alla descrizione di SCHMIDT. A me sembra però molto dubbio, che si possano interpretare quegli accumuli di cellule, che si trovano dentro le dilatazioni saccate dei capillari, come provenienti dagli endotelî del fegato, pensando, come pare faccia SCHMIDT, ad un ritorno attivo del fegato alla funzione ematopoietica embrionale; e non piuttosto ad una alterazione leucemica secondaria, ad una deposizione cioè di elementi del sangue leucemico nelle dilatazioni sacciformi dei capillari, dove, moltiplicandosi, forniscono al sangue nuovo contingente di cellule bianche. Non trovo argomenti sufficienti per attenermi alla prima interpretazione. Ma non è di queste alterazioni che io desidero parlare; bensì di altre, che mi paiono più importanti, sulle quali ha richiamato la mia attenzione il prof. MARCHIAFAVA. Le alterazioni che sto per descrivere si trovano anche nel fegato del caso di linfemia, di cui sopra ho parlato, ma non così accentuate come in altri casi. In un caso, ad esempio, di leucemia splenomidollare oltre le comuni alterazioni del fegato leucemico, cioè l'accumulo entro i capillari di una enorme quantità di globuli bianchi, tra cui prevalgono le cellule midollari, alcune in cariocinesi, specialmente nelle prime fasi del processo; l'assottigliamento dei cordoni delle cellule epatiche più o meno grave nei vari tratti, secondo il grado di dilatazione dei capillari; la forte infiltrazione leucemica degli spazi triangolari con elementi in cariocinesi; oltre, dico, queste alterazioni, se ne vedono altre degne d'interesse. Queste ultime pare che colpiscano gli endotelî dei capillari, i quali sono ora semplicemente rigonfiati, ora invece si presentano trasformati in grossi elementi cellulari con nucleo grande, vescicolare, per lo più allungato e povero di sostanza cromatica, e abbondante protoplasma contenente nel suo interno un numero variabile di corpi inclusi di aspetto e grandezza varia. Alcuni di questi corpi inclusi hanno la grandezza e l'aspetto del nucleo di un leucocito uniformemente e fortemente colorato dall'ematossilina: altri non sono che granuli di sostanza cromatica: tra i due estremi vi sono, per il volume, tutte le forme di passaggio. Accanto a questi corpi di aspetto nucleare, inclusi e fortemente tingibili, ce ne sono altri con varie gradazioni di colore, fino a dei pallidissimi. Attorno a questi corpicciuoli, grandi o piccoli, colorati o pallidi, si trova spesso un alone chiaro del protoplasma più o meno pronunziato, per cui sembrano rinchiusi in un vacuolo. Alcune cellule endoteliali contengono solo pochi corpi inclusi, altre, molto voluminose, ne contengono moltissimi, e queste ultime presentano un protoplasma molto pallido, vacuolizzato, ed hanno un nucleo pallido, come di elementi in via di necrobiosi: e in ogni vacuolo si trova un corpicciuolo incluso di aspetto vario, o uniformemente colorato, o pallido nel centro e con un sottile alone colorato alla periferia, per cui prendono forma di anelli cro-

matici, che possono essere completi o incompleti (semianelli), o del tutto pallido; variabile anche è la grandezza. Ora, poichè nei leucociti liberi nei vasi capillari non sono rare le forme di alterazione nucleare, evidentemente di cariolisi e carioressi, simili a quelle descritte nei corpicciuoli inclusi, è naturale interpretare questi ultimi come nuclei di leucociti inclusi nelle cellule endoteliali e in vario modo trasformati per un processo necrobiotico.

Non mi trattengo a descrivere minutamente tutte le forme di alterazione nucleare dei leucociti che si possono incontrare, perchè lo studio metodico di queste alterazioni nel fegato dei leucemici si sta ora facendo da altri nel nostro laboratorio. Noterò solo, che si vedono anche qua e là cellule giganti con molti nuclei o con nucleo apparentemente gemmante dentro i capillari, senza corpicciuoli inclusi.

È anche degno d'interesse il fatto, che alterazioni regressive simili alle descritte si vedono molto scarse nelle infiltrazioni linfomatose degli spazi triangolari, dove si trova un discreto numero di forme più o meno evidenti di cariocinesi; mentre sono così abbondanti, come ho detto, dentro i vasi.

In altri fegati leucemici che ho esaminato (cinque casi in tutto) la presenza di fagociti, verosimilmente di origine endoteliale, e delle forme degenerative dei leucociti è più o meno rara, o anche molto rara. Sono rari, ad esempio, nel corso di linfemia, sebbene non vi manchino del tutto.

È noto che, in alcune condizioni, i leucociti del sangue leucemico possono diminuire rapidamente di numero, fino al punto da ritornar quasi in modo passeggero alle proporzioni normali. E recentemente il FRÄNKEL, nel lavoro più volte citato, ha descritto questa enorme diminuzione, a cui si congiunge una enorme eliminazione di acido urico per le urine, durante il decorso di malattie infettive nei leucemici: ed ha sostenuto, con valide ragioni, che questa diminuzione dipende da una esagerata leucolisi, e non semplicemente da una turbata attività degli organi ematopoietici. Le mie osservazioni, dando la prova di fatto di tale leucolisi, porterebbero a conchiudere che la sede, non certo esclusiva, ma più importante, di essa sarebbe nel fegato, i cui endotelî trasformerebbero, includendoli, i nuclei necrotici dei leucociti. Il fatto che la leucolisi è molto più grave dentro i capillari e negli endotelî di questi, che nei focolai linfomatosi del fegato, indica che la leucolisi colpisce principalmente i leucociti adulti circolanti; e può spiegare la nota ossservazione, che, terminando di agire la causa determinatrice della leucolisi — ad es. l'infezione — il sangue non tarda a riprendere le qualità leucemiche, che aveva avanti. Si potrebbe anche vedere un certo rapporto tra l'accumulo nel fegato dei prodotti nucleari dei leucociti necrotici e la formazione dell'acido urico.

*
* *

Una delle questioni più ardue, che ci offre lo studio della leucemia, è la ricerca del perchè gli elementi cellulari neoformati negli organi ematopoietici si

accumulino in così gran massa nel sangue, mentre in neoplasie del tutto simili, cioè nei linfomi aleucemici, questo non avviene. BENDA nella sua già citata comunicazione all'ultimo Congresso di medicina interna, manifesta l'opinione, simile a quella di TROJE, che l'infiltrazione cellulare dei setti, i quali limitano normalmente nelle glandole linfatiche i follicoli (*keimlager*), sia un fatto sufficiente a render possibile l'ingresso dei linfociti, e in special modo di quelle forme che egli chiama *Lymphogonien*, nelle vie linfatiche e nel sangue.

Ma in seguito, ritrovando lo stesso aspetto nei processi aleucemici, è stato costretto a recedere da quella supposizione: ed espone una nuova ipotesi, che egli basa sullo studio dei rapporti delle neoformazioni leucemiche colle pareti venose. Egli richiama l'attenzione sul fatto, non ancora, egli crede, debitamente apprezzato, che così nelle leucemie acute come nelle croniche, e non solo nei linfomi primari ma anche nei metastatici, le pareti delle vene si trovano completamente infiltrate dalla neoformazione, tanto che spesso tutti gli strati elastici e l'intima stessa fino all'endotelio è gremita di elementi cellulari: nelle grandi vene si trovano anche dei piccoli linfomi isolati dell'intima, che sono ricoperti, verso il lume vasale, soltanto dagli endoteli. Ora l'A. suppone che questa *infezione* delle pareti venose abbia nella leucemia un'importanza molto più grande di quella che WEIGERT ha assegnata ad un processo simile per la propagazione della tubercolosi, e altri autori per la propagazione del cancro, ecc.; infatti nella tubercolosi, nel cancro ed in altri processi morbosi, alla infezione delle pareti venose segue di solito la trombosi, che impedisce spesso la diffusione nel sangue dell'agente infettante; la quale trombosi invece non suole avvenire nella leucemia, come dimostra l'esame istologico delle vene, le cui pareti sono invase dalle cellule linfomatose. Per il versarsi di questi elementi nel lume vasale spiega l'A. la qualità leucemica del sangue.

Per le mie osservazioni, fatte non solo nel caso che ho riferito sopra, ma anche in organi appartenenti a casi di leucemia splenomidollare, io dovrei confermare le vedute di BENDA. È ovvio infatti trovare nei visceri di leucemici queste infiltrazioni linfomatose delle pareti venose descritte da BENDA: e riesce in alcuni miei casi particolarmente istruttivo l'esame del fegato, nel quale esistono numerosi linfomi leucemici secondari negli spazi triangolari. In questi si vede il connettivo della capsula di Glisson completamente infiltrato di cellule bianche, le quali, mentre in generale rispettano le pareti delle arterie perilobulari e quelle dei vasi biliari, che restano nettamente riconoscibili, invadono invece le pareti delle vene portali in modo completo, tanto da mascherarne spesso del tutto la struttura: avviene per ciò, che qualche volta riesce non facile distinguere la parete venosa dal contenuto vasale leucemico. È notevole che negli stessi casi le pareti delle vene centrali dei lobuli e delle sopraepatiche in generale sono, se non sempre, quasi sempre immuni da ogni invasione. Se non che debbo subito aggiungere, che un esame comparativo eseguito

in casi di linfoma o linfadenia aleucemica mi ha condotto a riconoscere, anche in questi, le stesse alterazioni. Mi sono servito a questo scopo di preparati di alcuni casi di linfomatosi diffusa del midollo osseo, da me descritti altrove, dei quali ho specialmente esaminato, da questo punto di vista, i nodi metastatici nel fegato, e di un caso di pseudoleucemia linfatica e splenica, nel quale i nodi linfomatosi nel fegato sono numerosi e diffusi. Ora in questi focolai non è raro vedere i rami delle vene portali completamente infiltrati dalla neoformazione linfomatosa come nella leucemia.

Ciò non induce naturalmente ad escludere l'ipotesi che attraverso le pareti venose gli elementi dei linfomi leucemici si versino nel sangue, opinione che anche a me, per l'esame dei miei preparati, pare più che probabile: ma evidentemente non si può considerare questa *infezione* delle pareti venose come un fatto, il quale possa spiegarci il perchè, date delle neoformazioni apparentemente simili, in un caso il sangue divenga leucemico e in un altro conservi, fino a un certo punto, la proporzione normale dei suoi elementi. Nello stesso modo come l'esame delle glandole linfatiche non risolve il problema, così neppure lo studio dei rapporti della neoplasia con le pareti venose ci porta un po' di luce. Se dovessi ricercare le differenze principali che esistono tra un nodo linfomatoso secondario, per esempio, nel fegato, in un caso di leucemia linfatica ed in uno di pseudoleucemia linfatica, dovrei dire che in quest'ultimo caso la neoformazione, tutta extravascolare, si diffonde comprimendo e sostituendo in gran parte il tessuto epatico, i cui elementi soggiacciono ad una atrofia e ad una necrosi rapida, per cui in molta parte scompaiono: si vedono nei preparati i cordoni delle cellule epatiche circondati come da un mantello di cellule linfatiche, le quali si diffondono percorrendo gli spazi nutritivi perivasali, onde la rete capillare ne viene ristretta: le cellule epatiche vengono in seguito sostituite dagli elementi della neoformazione. Invece, come è noto, intorno ed in seno al linfoma leucemico gli elementi propri del fegato persistono spesso a lungo, non presentando alterazioni gravi, anche in casi in cui l'infiltrazione leucemica è molto avanzata.

Il linfoma aleucemico si comporta più nel suo modo di diffondersi, e nei suoi rapporti col tessuto in cui si svolge, come un ordinario tumore, per es., un sarcoma: mentre il linfoma leucemico tiene un posto tutto speciale. Queste poche considerazioni conducono, se io non erro, allo stesso risultato a cui io giunsi in un altro lavoro: l'esame istologico di una neoformazione linfomatosa leucemica paragonata ad una neoformazione simile aleucemica, non ci dà alcuna ragione del fatto che la qualità leucemica del sangue esiste in un caso e manca nell'altro: non si è capaci di trovare, coi nostri mezzi di tecnica, differenze morfologiche costanti. E neppure si può pensare, allo stato delle nostre conoscenze, a speciali rapporti delle neoformazioni coi vasi linfatici o sanguigni, per cui entrino in azione meccanismi, che facilitino in un caso, ostacolino nell'altro l'in-

gresso dei leucociti nel sangue. Se queste premesse sono esatte, ne viene di conseguenza, che nei due casi, malgrado la somiglianza morfologica, il processo deve esser considerato come sostanzialmente differente: e però noi dovremmo cercare in differenze più intime, nelle attitudini funzionali, mi sia permessa la espressione, degli elementi neoformati la ragione del fatto per cui gli uni entrano in gran massa in circolo e non gli altri. In altre parole tutta la discussione fatta sopra sarebbe conseguenza unicamente della abitudine invalsa di riunire in un solo capitolo di patologia e quasi sotto lo stesso titolo, due processi morbosi del tutto diversi — la leucemia e la così detta pseudoleucemia.

IV.

DOTT. COSTANZO ZENONI

DELLE ALTERAZIONI DEGENERATIVE DEGLI ERITROBLASTI

NELL'ANEMIA PERNICIOSA

con osservazioni

SUL SIGNIFICATO E SUI CARATTERI DEGLI ERITROBLASTI NEL SANGUE CIRCOLANTE IN CONDIZIONI NORMALI E PATOLOGICHE

[614.48 + 612.79]

È noto che l'ematopoesi nei vertebrati inferiori si fa in tutta la massa sanguigna, che il sangue dei mammiferi invece contiene numerosi eritroblasti soltanto nel periodo fetale e per qualche tempo ancora dopo la nascita, mentre nell'individuo adulto, salvo casi anormali, non se ne trovano mai. Possono però ricomparire in esso in diverse condizioni transitorie, patologiche e sperimentali. Sono stati osservati infatti nelle anemie di vario grado (HAYEM, EHRLICH, LOOS); nelle leucemie (NEUMANN), pseudoleucemie e nella leucitemia splenica (HAYEM), nelle clorosi (HAMMERSCHLAG), nel sangue di mixedematosi (VAGNER, POLLAI); dopo traumi violenti; nella carcinosi metastatica del midollo osseo (EPSTEIN); dopo salassi ed emorragie abbondanti o ripetute (HAYEM, BIZZOZERO e SALVIOLI); nella distruzione globulare da pirodina (BATTISTINI e ROVERE); nell'avvelenamento cloroformico o da fosforo (EHRLICH) o da nitrobenzolo (EHLICH E LINDENTHAL); dopo ripetute defibrinazioni e trasfusioni del sangue nei cani (ZENONI); dopo

la splenectomia (Limbeck, Orlando, Rieder); dopo iniezioni di proteine batteriche (Nencki, Buchner, Rieder) o di liquidi putrefatti (Timofeiewski).

A seconda del significato che i più attribuiscono alla ricomparsa degli eritroblasti nel sangue dell'individuo adulto, essi sono ora una manifestazione dell'attività normale del midollo delle ossa e di aumentata produzione da parte degli organi emopoetici (Bizzozero, Neumann); ora un indizio di reazione riparatrice del sangue distrutto; ora attestano uno scompiglio nell'apparato emopoetico. Secondo Hayem la penetrazione di globuli rossi nucleati (ematoblasti nucleati) nel sangue ha la stessa origine del passaggio nel torrente circolatorio di molti globuli bianchi; ambedue i fatti sono la conseguenza della produzione patologica di tessuto linfogeno embrionario nei diversi organi lesi dell'apparato ematopoetico. Oltre alle diverse condizioni già note, io ho dimostrato in cavie, conigli e cani, specialmente se giovani, che, contrariamente a quanto ritiene Hayem pel salasso, possono bastare anche leggiere diminuzioni della massa sanguigna per ottenere l'entrata in circolo di parecchi eritroblasti, indipendentemente da aumento dell'attività emopoetica. Più recentemente poi, nel corso di alcuni studi col prof. Foà intorno all'emopoesi splenica, ho osservato che, legando la vena splenica nelle cavie, compaiono già dopo uno o due giorni parecchi eritroblasti nel sangue circolante, e ne ho riscontrato alcuni ancora al 10° giorno dall'operazione, unitamente ad una leucitosi moderata a principio e che diventava in seguito più intensa. Ora, gli eritroblasti che penetrano in circolo in seguito a diminuzione della massa sanguigna non sono elementi di recente formazione, ma sono semplicemente distolti dai loro focolai di produzione. Così pure dopo la legatura della vena splenica, essi non sono l'espressione di una rigenerazione e riproduzione del sangue nel senso di Cohnheim e Neumann (anemie semplici secondarie, anemie sperimentali, post-emorragiche), perchè si presentano prima che possa stabilirsi una reazione attiva da parte dell'apparato emopoetico, ma depongono soltanto per uno scompiglio circolatorio provocato dall'interrotta circolazione splenica. E infatti la milza diventa oltremodo tumida, congesta, scura per l'imponente stasi, alla quale partecipano generalmente anche i distretti della vena meseraica e della gastrica.

Questo allargarsi della stasi è la causa principale, per cui molti degli animali operati di legatura della splenica vanno perduti.

Le modificazioni che ad essa tengono dietro rapidamente nel sangue, non si possono identificare con quelle che si possono provocare mediante la splenectomia, perchè questa determina un grande scompiglio negli organi emopoetici con comparsa di globuli rossi nel sangue (Rieder), con iperemia funzionale del midollo osseo (Tizzoni, Mosler), con presenza di globuli rossi nucleati nelle ghiandole linfatiche (Orlando), e gli animali splenectomizzati muoiono con sintomi di grave anemia (Laudenbacher). Non sempre dunque gli eritroblasti circolanti nel sangue sono elementi di nuova formazione, ma devonsi considerare

in certi casi come già esistenti nei focolai emopoetici. Dopo che NEUMANN nell'anno 1868 scoperse le cellule rosse nucleate nel midollo delle ossa e BIZZOZERO dimostrò in esse il processo di scissione anche nell'animale adulto, il midollo delle ossa è ritenuto il luogo principale di formazione dei globuli rossi del sangue dei mammiferi adulti, e gli eritroblasti rappresentano gli elementi embrionali e filogenetici, precursori immediati degli eritrociti. In un gran numero di vertebrati inferiori, come è stato confermato recentemente da ASCOLI, la moltiplicazione delle cellule del sangue ha luogo in tutti vasi sanguigni anche nell'adulto. Nei mammiferi invece i corpuscoli rossi che normalmente penetrano dal midollo osseo nella corrente sanguigna hanno già perduto il nucleo e compiono la loro ulteriore maturazione in circolo. Nondimeno sembra che per varie cause possano per eccezione talvolta riscontrarsi alcuni scarsi globuli rossi ancora provvisti del nucleo nel sangue normale della cavia (HAYEM), e secondo alcuni già normalmente il sangue del porco potrebbe contenerne (NEUMANN). Pel coniglio inoltre io propendo a ritenere che taluni eritrociti policromatofili, con minutissime granulazioni basofile non rappresentino altro che forme nucleate degli eritroblasti in via di trasformarsi in eritrociti.

Volendosi ammettere con ENGEL che la generazione e rigenerazione del sangue abbia luogo nella massima parte nel sangue stesso e non negli organi emopoetici, gli eritroblasti che possono ricomparire in circolo nei mammiferi dovrebbero moltiplicarvisi o compiere la loro maturazione in eritrociti. Ciò invece non è provato che succeda, ed è molto verosimile che essi vadano a fissarsi in qualche sede adatta (milza, fegato, ghiandole linfatiche). Il sangue dell'adulto non si può rigorosamente considerare come un vero tessuto (OUSKOFF), e gli eritroblasti in esso rappresentano elementi midollari, estranei al sangue normale, sia perchè si trovano sempre in quantità oltremodo scarsa in confronto delle cellule normali sanguigne, sia perchè ricompaiono talora in modo affatto transitorio; inoltre trovansi in maggior numero in condizioni molto alterate dell'organismo (gravi anemie, ripetuti salassi, ecc.) e scompaiono dal sangue col ristabilirsi della guarigione. Secondo v. NOORDEN in alcuni rari casi ha luogo una penetrazione di globuli rossi nucleati in grande quantità nel sangue, fatto dall'autore chiamato col nome di *Blutkrise*, ma non dura più di 4–6 giorni ed è seguìto da uno spiccato aumento di globuli rossi.

Rappresentano sempre gli eritroblasti nel sangue circolante un riflesso dello stato del midollo? Se confrontiamo quelli che si presentano in soggetti sani acutamente anemizzati e che vi si diffondono rapidamente, con quelli esistenti nel midollo osseo normale, troviamo perfetta corrispondenza di caratteri, sia nella forma e grandezza che nella tingibilità.

Hanno generalmente contorni circolari o leggermente angolosi; protoplasma omogeneo alquanto splendente; nucleo unico situato alla parte centrale del globulo, uniformemente e intensamente colorabile; mai si osservano granulazioni

del protoplasma, non cromosomi nè paranuclei; non si trovano mai figure cariomitotiche. Le condizioni che questi eritroblasti trovano nell'ambiente circolatorio pressochè normale, mentre permettono che si mantenga inalterata la struttura, non sembrano però adatte alla loro metafasi in eritrociti, ed essi sono destinati a fissarsi in qualche parte. In condizioni molto alterate, invece, come in casi di gravi malattie, in stati discrasici, ecc., gli eritroblasti, come tutti gli elementi istologici del sangue, devono risentire tutte le influenze lesive che disturbano principalmente l'equilibrio fra l'emoglobina del corpuscolo e lo ambiente. In condizioni abnormi difatti gli eritroblasti circolanti si differenziano per vari caratteri da quelli ordinari che si riscontrano in anemie acute traumatiche, oppure sperimentalmente. Non va dimenticata però la parte che può spettare ad alterazioni rilevabili contemporaneamente nei focolai emopoetici, in quei casi in cui esiste un' insufficiente o atipica funzionalità degli organi sanguigni.

La forma degli eritroblasti in casi anormali è ora sferica, ovalare, ora allungata, poliedrica, lamellare, a contorni irregolari, sinuosi, ondulati.

Quanto alla grandezza si danno molte differenze, presentandosi eritroblasti di grandezza normale (normoblasti) o inferiore alla norma (microblasti secondo Ehrlich, Pappenheim), o molto più grandi (megaloblasti, gigantoblasti di Ehrlich). Gli eritroblasti irregolari, più grandi (fino a 18 μ) e più pallidi del normale, come pure meno resistenti, si sono ritenuti neoformati, e rappresenterebbero forme giovani prevalenti nel sangue embrionale. Questo criterio della grandezza, comunemente adottato, non è secondo Pappenheim esatto, ed egli prende per base di una nuova terminologia degli eritroblasti non più la grossezza, ma la diversa tingibilità e l'aspetto vario del nucleo.

Il nucleo talora ha una struttura spessa, per cui si sovracolora; altre volte è grosso, ovale o reniforme, finamente reticolato e debolmente tingibile: nel primo caso Pappenheim parla di eritroblasti trachicromatici, nel secondo di eritroblasti amblicromatici; e fondandosi sul significato genetico differente li chiama rispettivamente « ennomofiti e protofiti ». Sulla natura degli eritroblasti a grosso nucleo si è molto discusso. Ehrlich, Engel, Askanazy, Pappenheim ammettono il carattere embrionale di questi elementi, equivalenti alle cellule molto giovani, che si trovano ancora nel sangue di anuri adulti, nei soggetti giovani come negli embrioni. Giglio-Tos, fondandosi su quanto dice Hayem, crede che quei corpuscoli rossi nucleati che compaiono nell'uomo in certi casi rari di malattia e specialmente di anemia perniciosa progressiva, non siano già gli eritroblasti dei suoi eritrociti anellati senza nucleo, che egli ritiene propri dei mammiferi, bensì eritrociti granulosi affatto simili a quelli embrionali. Sarebbe così un ritorno ai primi periodi vitali. Per Rindfleisch, van der Stricht, essi sono forme incompiute per arresto di sviluppo; secondo altri rappresentano ora eritroblasti ipertrofici, ora normoblasti invecchiati, cresciuti in condizioni patologiche (Rindfleisch, Engel con i suoi metrociti). Birch-Hirschfeld considera i macrociti nucleati come prodotti di degenerazione dei globuli rossi nucleati.

Pappenheim invece ritiene i gigantoblasti come forme a sè senza rapporto genetico con i normoblasti e non trasformabili in questi ultimi; per cui si possono distinguere tanto gigantoblasti che normoblasti giovani (nucleo grosso delicato, poca emoglobina) e vecchi (maggiore emoglobina, nucleo piccolo omogeneo). Mentre però sta il fatto che di regola si hanno gigantoblasti nel sangue di anuri adulti (Pappenheim) e in soggetti giovani, come pure nel sangue e negli organi ematopoetici dell'embrione, è invece un reperto anormale e punto frequente la presenza di essi nei soggetti adulti; anzi nel sangue dei mammiferi essi ricompaiono soltanto in condizioni patologiche, nelle profonde anemie, specialmente nell'anemia perniciosa, mentre nelle anemie secondarie secondo Klein si troverebbero soltanto normoblasti. Il significato diagnostico che vi si attribuisce è vario, poichè per Ehrlich, Lazarus, Giglio-Tos rappresentano un ritorno alle condizioni dell'organismo embrionale e fetale, cioè un vero fenomeno di atavismo; per Rindfleisch dipenderebbero da impedita metafasi degli eritroblasti in eritrociti; alcuni invece parlano di una degenerazione megaloblastica (Ehrlich, Ehlich e Lindenthal), altri di una « rigenerazione megaloblastica del midollo » (St. Klein) e secondo Askanazy esprimono un'eccessiva rigenerazione del midollo. Io propendo a mantenere ai megaloblasti tutta la loro importanza patologica e diagnostica e a considerarli come elementi di carattere embrionale, la cui presenza nell'adulto sarebbe una prova che il tessuto midollare è in via di rigenerazione, attraversando le fasi più giovani del suo sviluppo, contraddistinte appunto dalla prevalenza dei megaloblasti: l'assenza di essi in un sangue patologico dimostrerebbe che il midollo funziona regolarmente. Alla comparsa dei megaloblasti infine si annette un significato pronostico infausto da Ehrlich, mentre Klein la considera come una misura protettiva dell'organismo, e per Askanazy acquisterebbe un significato favorevole.

A questo proposito è stato osservato da Epstein e da Klein, che essi diminuiscono con l'avviarsi della guarigione finchè scompaiono; e d'altra parte von Noorden considera come pronostico favorevole non tanto i megaloblasti ma piuttosto il rapido aumento dei normoblasti nel sangue.

Anche per il contenuto emoglobinico gli eritroblasti circolanti in stati patologici si differenziano tra loro, osservandosi forme più pallide o più colorite del normale tanto fra i normo- che fra i megaloblasti; inoltre si presenta pure varia la loro tingibilità (acidofila) rispetto all'eosina, senza che si possa però rilevare un nesso sicuro nè col contenuto emoglobinico del protoplasma (Ehrlich) nè con l'età dell'elemento. In stati patologici, specialmente in gravi anemie, è stata da parecchi autori (Ehrlich, Gabritschewsky, Askanazy, Troje, Maragliano, Cabot, Klein, Lazarus) osservata la cosidetta proprietà policromatofila dello stroma globulare. Questo cioè perde la proprietà della colorazione elettiva e prende a seconda delle miscele usate due fino a tre colori o diffusamente o anche a strie e punti, il che specialmente nella sua parte centrale (Maragliano).

Secondo Lazarus si trovano sempre nell'anemia perniciosa e talora anche nella leucemia mielogena molti globuli rossi, in parte normoblasti, ma specialmente anche megaloblasti con depositi puntiformi o granulosi colorati in bluastro (soluzione di Chenzinsky); mentre essi mancherebbero sempre nell'anemia secondaria. St. Klein inoltre dichiara di aver veduto scomparire col miglioramento dello stato anemico anche la granulazione basofila dei megaloblasti.

Le variazioni del nucleo sono un carattere molto rilevante degli eritroblasti anormali in circolo. In luogo di essere globoso, uniformemente tinto esso si presenta a contorni irregolari, simile a cifra otto, a trifoglio, a rosetta (Askanazy, Wertheim, Epstein), talora con uno e di rado con due paranuclei; in alcuni casi è assai piccolo, ridotto e intensamente colorato (picnosi di Pfitzner); in altri invece è meno densa la cromatina, oppure questa appare irregolarmente distribuita nel nucleo. Così pure in alcune mie esperienze, in cani cui praticavo ripetute estrazioni e trasfusioni di sangue defibrinato, mi occorse di osservare (in un caso già all' 8ª operazione) la comparsa di parecchi eritroblasti nel sangue e fra essi qualche forma con un nucleo d'aspetto moriforme, in causa della disposizione a grossi granuli della cromatina. Nel sangue di un soggetto anemico ho osservato qualche forma in cui il nucleo presentava delle intaccature e la cromatina era distribuita a guisa di anello marginale, mentre la parte centrale appariva più chiara e finamente punteggiata. Già Bizzozero, Flemming e Peremeschko hanno dimostrato la scissione dei globuli rossi nucleati nel sangue e negli organi ematopoetici di feti, negli organi ematopoetici di adulti e nel sangue di animali a sangue freddo. Bizzozero con Salvioli e Torre, Korn, Litten e Orth, Neumann, Geelmuyden provarono indubbiamente la neoproduzione di globuli rossi nel midollo per ripetute perdite sanguigne; inoltre in diverse malattie il midollo aumenta la sua attività per riparare alle perdite degli elementi morfologici del sangue (Bizzozero già nel 1869, poi Neumann, Eales, Foà, Golgi, Ponfick, Litten e Orth, Cohnheim, Bleckmann, Salvioli, Grohe, Geelmuyden, Stöcker, Martinotti e Barbacci). Un reperto però molto raro nel sangue circolante sono le figure cariomitotiche degli eritrociti nucleati, quantunque siano state descritte nelle anemie gravi da Luzet, Alt, Weiss, von Noorden, Troje, Askanazy; nella leucemia da Pick e altri, nell'anemia splenica (anemia infantilis pseudoleucaemica) da Glockner, nei cani splenectomizzati da Rieder; da Timofeiewsky dopo iniezioni endovasali di liquidi putrefatti. In casi di molti megaloblasti e durante i primi stati di anemie gravi Askanazy e Schaumann avrebbero trovato nel sangue mitosi anche dei megaloblasti. Rindfleisch nell'anemia perniciosa ha trovato eritroblasti con doppio nucleo (stadio precursore della scissione).

Questo reperto però sembra eccezionale nel sangue dei vertebrati superiori e non bene accertato in ogni caso, perchè talune frammentazioni del nucleo possono talvolta simulare delle forme di cariocinesi. Come Schmaus ben

osserva, è spesso difficile distinguere se una forma nucleare corrisponde a uno stadio di metamorfosi progressiva o regressiva, se si tratta di anafasi (divisione nucleare iniziale) o catafasi (iniziale distruzione nucleare). ASKANAZY e altri descrivono forme di divisione asimmetrica degli eritroblasti circolanti, che ricordano le pluridivisioni nella cariocinesi osservate da SCHOTTLÄNDER in processi di viva proliferazione cellulare e da HANSEMANN nelle cellule carcinomatose. L'amitosi ammessa da ARNOLD e LÖWIT, non è, secondo M. HEIDENHAIN, vera divisione nucleare, poichè i nuclei figli rappresentano sempre il nucleo materno ancora nella loro somma. Trattasi in questi casi soltanto di polimorfismo della massa nucleare. Può presentarsi una foggia di bottoni nucleari in cui, mentre viene simulata una divisione diretta e una frammentazione, si producono più nuclei mediante paranuclei (LUKJANOFF, DENYS e altri). WERTHEIM invece considera le granulazioni del nucleo come una concomitanza della cariocinesi, la quale spesso dura ancora.

FOÀ pei globuli rossi nucleati del coniglio e dell'uomo ammette proliferazione per frammentazione diretta del nucleo. Egli ha osservato porzioni di nuclei e vere forme di globuli rossi a cifra otto (specialmente in anemie perniciose) con divisioni del nucleo. È da decidere però se talune forme di scissione diretta del nucleo non siano in rapporto col fenomeno fisiologico di cariorexi intraglobulare che accompagna la metafasi degli eritrobasti in eritrociti. È vero che normalmente nel midollo di adulti è raro osservare mitosi dei globuli rossi, ma qualcuna è possibile riscontrarne (BIZZOZERO); il che non esclude che la rigenerazione normale non avvenga per mitosi, perchè la stessa difficoltà si presenta per qualunque tessuto normale. Il riscontrarsi invece di alcune altre forme di frammentazione diretta del nucleo sembra in rapporto più col fenomeno della maturazione dei globuli rossi che con un modo di moltiplicarsi indiretto dei globuli rossi.

Secondo M. HEIDENHAIN possono presentarsi forme di divisione diretta mediante piastra cellulare e per semplice strozzamento. Quest'ultima forma che conduce a grossi frammenti si osserva anche in figure di morte e pare riferibile a divisione degenerativa. Figure degenerative di scissione del nucleo infatti furono descritte da RAUM, STEINHAUS, ARNOLD. EPSTEIN infine non trovò mai in circolo diastri o strozzamenti del protoplasma della cellula madre. E in vero sembra poco probabile che il processo normale di moltiplicazione dei globuli rossi possa compiersi all'infuori dei focolai ematopoetici, in particolar modo in stati patologici in cui è profondamente alterata la crasi sanguigna. Se eritroblasti in veri stadi di mitosi possono eccezionalmente apparire nel sangue circolante, verosimilmente non devono esservisi formati, ma vi sono pervenuti direttamente dal midollo delle ossa.

Da quanto ho riassunto circa la presenza degli eritoblasti nel sangue dell'adulto, mentre risultano note alcune delle condizioni che accompagnano la

comparsa degli eritroblasti stessi in circolo sia negli animali che nell'uomo, appaiono però ancora incomplete e discordi le osservazioni sul significato e sul destino degli eritroblasti stessi nel sangue circolante e specialmente nel campo clinico. A questo proposito ho voluto studiare diligentemente un interessante caso di anemia perniciosa progressiva, in cui il sangue presentava una grande varietà di forme nucleate dei globuli rossi con speciali alterazioni degenerative. Al prof. NAUNYN, direttore della Clinica medica di Strassburg, il quale ebbe la cortesia di esaminare i miei preparati attinenti al caso, esprimo qui sentiti ringraziamenti. Riferirò la storia clinica prima della parte ematologica.

L. V. d'anni 28, lavandaia, nubile, senza precedenti anamnestici di rilievo. Eccettuate le malattie dell'infanzia non ebbe altre malattie. Fu mestruata a 13 anni, e le mestruazioni furono sempre irregolari. Da sei mesi, brutalmente assalita, e violentata, non sono più riapparse. Non essendo però mai stata in passato mestruata regolarmente, attribuì la cessazione allo spavento riportato; se non che dopo tre mesi cominciò a provare un senso di peso alla regione ipogastrica e una difficoltà della respirazione.

Da venti giorni ha vomiti dopo i pasti, appetito intenso, sete e comincia ad accorgersi di moti fetali. Da due settimane a questi sintomi si aggiunse gonfiore agli arti inferiori, alla vulva in modo da non poter più attendere al lavoro e da tre giorni è obbligata a tenere il letto. Da 7-8 giorni le orine sono aumentate in quantità e sono più colorite. Accusa senso di tensione alle gambe, e alla vulva; grande debolezza generale, cefalea, tosse insistente, nausea e vomiti frequenti, indebolimento della vista.

Esame oggettivo. Costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione discreta; tessuto adiposo sottocutaneo abbondante. Edema agli arti inferiori. Cute e mucose visibili assai pallide. Sulla parete anteriore del torace numerose e piccole macchie emorragiche. Primo tono del cuore diffuso, prolungato su tutti i focolai; nulla di notevole sull'area polmonare. Fondo dell'utero a metà della linea xifo-ombelicale. Fetore dalla vagina. All'esame oftalmoscopico le papille appaiono nettamente delimitate; nel segmento della papilla di destra vedesi un alone emorragico; il suo contorno è rosso scuro con strie scure emorragiche.

Orine: di colore giallo-rossigno, torbide, acide; quantità 300 cmc., p. sp. 1020; albumina gm. 0.5 $^{0}/_{00}$; urea 11.7 $^{0}/_{00}$; sedimento contenente cilindri frammentati, ialini, granulosi, ricoperti da qualche epitelio dei canalicoli renali, da alcuni leucociti e da granulazioni giallastre di pigmento ematico; alcuni epiteli renali in degenerazione grassa.

Sangue. Scolorito, di aspetto sieroso simile a lavatura di carne. Emoglobina 25 $^{0}/_{0}$. Scarsa tendenza alla coagulazione. Mancanza di pile globulari. Globuli rossi rari, 840,000 in 1 cmc., pallidi, afflosciati, di grandezza e conformazione molto varia; numerosi poichilociti; parecchi più grandi e più ricchi di emoglobina del normale (macrociti di Hayem, Quincke, Immermann, Laache; clorociti di Hayem); altri più piccoli del normale (microciti di Vulpian, Masius, Van Lair, Litten, Eichhorst). Globuli rossi con emanazione di piccole particelle colorate, omogenee e con emoglobina, talora più pallide dei globuli rossi (schistociti di Quincke, corpi liberi di Perles, pretese

forme di rigenerazione eccezionale dei globuli rossi secondo AFANASSIEW). Grande variabilità di forma degli eritrociti (movimenti browniani secondo BROWICZ, RIEDER; pretesi movimenti ameboidi, vitali secondo HAYEM, contrattilità secondo CAVAZZANI), Numerosi globuli rossi nucleati, appartenenti tanto ai normo- che ai megaloblasti; qualche vero microcito nucleato; alcuni eritroblasti a nucleo granuloso irregolare. Piastrine abbondanti, confluenti in scarsi ammassi isolati. Globuli bianchi in quantità non superiore alla norma (come CABOT ed EWING osservarono costantemente nell'anemia grave); abnormemente alto il numero dei leucociti mononucleari (fatto osservato anche da RIEDER). Già alla temperatura ordinaria appariva una vivace contrattilità dei leucociti, non solo dei polinucleati ma anche dei linfociti, per influenza forse della diminuita concentrazione del sangue (THOMAS, MONTI).

In rapporto con questa stessa influenza ho osservato alcune forme gigantesche di globuli bianchi, molto simili a quelle esaminate da v. RECKLINGHAUSEN nel sangue di coniglio mantenuto in vita nella camera umida, forme cioè rigonfiate, che assumevano la tinta dell'emoglobina, mentre il nucleo, dopo essere diventato omogeneo e alquanto splendente, acquistava un contorno confuso e confluiva con la massa cellulare colorata.

Diagnosi clinica. Gravidanza al 7° mese circa. Anemia perniciosa. Nefrite.

Durante la cura istituita con sali di Carlsbad, diuretina, bagni tiepidi, le condizioni dell'ammalata non variarono sensibilmente; aumentarono gli edemi agli arti; comparve qualche epistassi, diminuirono la cefalea e i vomiti. Al 18° giorno di degenza, dopo una notte molto agitata in cui la temperatura raggiunse 38°.6, si manifestarono dolori di parto e si effettuò l'espulsione di un feto vivo dell'apparente età di 7 mesi. Il secondamento si fece regolarmente; la placenta sembrava interamente espulsa. Nei giorni successivi al parto la temperatura fu sempre febbrile con un massimo di 39°.2. Aumentarono gli edemi specialmente agli arti inferiori, crebbe la cefalea, insorse dispnea, si fece dolente l'addome in corrispondenza della fossa iliaca destra, i lochi diventarono fetidi. Si riscontrò un'escara vaginale con gangrena del collo uterino. Il pallore della cute aumentò così intensamente da farsi cereo; l'emometria scese a 15%. All'8° giorno col quadro di un'infezione settica e di profonda anemia l'ammalata venne a morte.

Il *Reperto anatomico* rilevò questi dati: Pachimeningite emorragica interna. Pie meningi e sostanza cerebrale profondamente anemiche. Strato molto spesso di grasso sotto la cute. Edemi vastissimi agli arti. Presenza di liquido sieroso nelle cavità pleuriche, pericardica e peritoneale. Edema polmonare acuto bilaterale. Cuore grasso; muscoli papillari e trabecole ventricolari di aspetto tigrato con imponente degenerazione grassa. Reni scoloriti bianchi, di volume normale, con aree di degenerazione grassa e di necrosi emorragica. Milza ingrossata, molle, rossigna, con polpa abbondante. Fegato globoso, ridotto di volume, anemico, in stato di degenerazione grassa. Catarro duodenale, parete intestinale molto sottile e pallida. Utero non completamente ridotto con resti placentari e coaguli; aree necrotiche nella vagina. Midollo delle ossa lunghe rosso. Macchie emorragiche retiniche.

Causa mortis. Nefrite e saproemia. Anatomicamente quindi venne confermata la diagnosi di anemia progressiva perniciosa, la quale già clinicamente era dimostrata dal reperto ematologico.

L'esame del sangue in vita venne eseguito sia con preparati a fresco, sovrapponendo semplicemente il vetrino alla goccia di sangue, o diluendo con Na Cl al 0.75 °/₀ e violetto di metile, oppure con acido osmico 1 °/₀; sia fissando prima i vetrini secondo il metodo Nikiforoff (cui giova l'aggiunta di qualche goccia di formalina), oppure secondo il metodo Ehrlich, e poi colorandoli con eosina e azzurro di metilene, o ematossilina ed eosina. Gli esami del sangue vennero ripetuti prima e dopo il parto e in giorni successivi allo scopo di seguire le modificazioni delle alterazioni anemiche nel puerperio e durante l'infezione puerperale. Ora in quest'ultimo periodo l'aspetto del sangue si modificò talmente da assumere il colore di caffè allungato, proprio della metemoglobina (Hoppe-Seyler), e che Gusserow riferisce alla distruzione di globuli rossi che ha luogo nella forma puerperale nell'anemia perniciosa progressiva; la coagulazione si effettuava molto tarda; l'emoglobina raggiunse un tasso massimo di 15 °/₀. Si sono presentate spiccate differenze nella grandezza, nella forma e nella tingibilità degli eritrociti, di cui molti assai grossi (14-15 μ), altri piccolissimi, altri con un centro incolore: parecchi pallidissimi assumevano una tinta non più rossa o rosa, ma giallognola o azzurrognola. Gli eritrociti mostrarono aumentate le figure di poichilocitosi; alcuni apparivano tenuissimi e pallidi, simili alle così dette *Schatten* dei globuli rossi osservate anche da Rieder in un caso di anemia perniciosa.

Anche da parte dei globuli bianchi ho rilevato alcuni fatti in rapporto con lo stato patologico del sangue. Il numero di essi si presenta un po' superiore alla norma nel periodo anteriore al parto, mentre alla sepsi puerperale si accompagna una notevole leucitosi infiammatoria da probabili influenze chemotassiche.

Nell'anemia perniciosa da altri autori si è osservato ora nessun aumento dei leucociti, ora notevole leucitosî, ora un aumento delle piccole cellule mononucleate.

Löwit ammette una leucopenia e la spiega per una condizione morbosa, che non permette la neoproduzione di leucociti. Secondo Askanazy invece vi ha una diminuzione dei polinucleari, ma un lieve aumento di linfociti.

Quanto alle varie forme di leucociti nel sangue dell'anemia perniciosa io ho osservato polinucleari globosi, quasi vescicolari, a protoplasma molto tenue, pallido con nuclei polimorfi irregolari, a scarsa cromatina. Fra i mononucleati spiccano parecchi elementi grandi ovoidi o rotondi, con un nucleo (raramente due) assai grosso, rotondo o infossato, reniforme, debolmente tingibile in bleu, con minutissimi granuli neutrofili nel capo cellulare.

Questi elementi corrispondono ai mielociti, che compaiono anche nel sangue leucemico. Vedonsi pure alcuni mielociti eosinofili, grandi, con granulazioni grosse; nonchè qualche globulo nano eosinofilo. I linfociti sono scarsi, di cui alcuni con un tenue alone di protoplasma, appena visibile intorno al nucleo. Si riscontrano inoltre nei preparati a secco alcune forme di globuli bianchi molto alterate, con protoplasma debolmente tingibile dall'eosina, che ricordano quelli che secondo

Rauschenbach parteciperebbero alla coagulazione nel senso della teoria di Schmidt.

Altre forme irregolari, con nucleo alterato e protoplasma debolmente tinto in violetto, si potrebbero, secondo alcuni, interpretare come *Leukocytenschatten* o forme cadaveriche policromatofile dei globuli bianchi.

Rieder infatti in un caso di anemia perniciosa vide i leucociti mononucleari con nucleo azzurro e corpo cellulare tenue, debolmente colorato in violetto. Forme simili policromatofile si presentano secondo Gabritschewsky nei leucociti morti (es. in sputi di tisici, in essudati) con accumuli di batterî. Klein descrive pure forme basofile di morte iniziale dei linfociti (*Leukocytenschatten*) rappresentate da linfociti con nucleo rotondo, ovale o con infossamenti e debolmente tingibili, di forma e struttura non ben determinata. Anche per questi leucociti policromatofili è verosimile che si tratti di cromatolisi nucleare, avendo già Janowsky notato nei globuli del pus, che dal nucleo derivano globetti di cromatina, i quali potrebbero dissolversi nel protoplasma.

Non diversamente le alterazioni chimiche e fisiche del liquido sànguigno influiscono sui leucociti, mediante rigonfiamento dell'elemento e alterazione del nucleo. Secondo Botkin, Gumprecht ne risulterebbero le cosidette *Lösungsformen*, cioè forme cadaveriche prodottesi nella leucocitolisi o leucolisi di Löwit, le quali si decompongono in modi diversi a seconda delle pregresse alterazioni morbose.

Io però, mi accosto all'opinione di Benario, il quale ritiene trattarsi semplicemente di forme prodotte artificialmente, ottenibili anche schiacciando una goccia di sangue sotto il vetrino. Infatti, come si spiegherebbe che possano esistere nel sangue circolante dei cadaveri dei globuli bianchi, quando si considera l'ufficio distruttore di 6-7 mila globuli bianchi per mmc. di sangue, incaricati di eliminare gli elementi estranei? E inoltre si trovano forse *Lösungsformen* nel sangue fresco ben trattato? È ragionevole quindi concludere che trattasi di elementi meno resistenti alle manovre di preparazione dei vetrini, a causa delle alterate proprietà fisiche e chimiche del siero senza escludere, oltre a ciò, che per condizioni morbose dei focolai di produzione dei leucoblasti possano avere origine elementi abnormemente labili.

I fatti più interessanti nel sangue da me studiati riguardano i numerosi eritroblasti esistenti in circolo, fra cui molti megaloblasti. Il nucleo di parecchi eritroblasti appare come in istato di disintegrazione, e attraverso fessure e irregolarità della cromatina appare il fondo rosa dello stroma globulare. Talora quest'ultimo presenta invece una tinta tendente al violetto, e questa particolarità spicca specialmente negli eritroblasti a nucleo alterato. In molti degli eritoblasti ho potuto studiare una serie di alterazioni degenerative così spiccate e rare, quali non credo siano state finora in altri casi descritte.

Alcune delle alteràzioni riguardanti il nucleo si presentano molto simili a quelle descritte nei recenti lavori di Israel e Pappenheim, e da questi autori

interpretate come fenomeni di degenerazione fisiologica intraglobulare del nucleo. Le diverse teorie che sono state emesse per ispiegare la metafasi degli eritroblasti in eritrociti lasciano ancora indecisa la questione. Come è noto la teoria di Rindfleisch, Cohnheim, Bizzozero, Engel e altri ammette che le maturazione degli eritroblasti abbia luogo mediante l'abbandono del nucleo, che diventa libero.

Bizzozero nel 1869 si domanda se questa separazione del nucleo è una manifestazione di morte oppure di un processo vitale, e conchiude per quest'ultima opinione anche nel 1884 come la più accettabile, perchè direttamente osservata e perchè non vi starebbe contro nulla in contrario. Ehrlich l'ammette solo per gli ordinari eritroblasti e non pei melagoblasti. Foà ha osservato inoltre nel fegato embrionale di cavia la separazione diretta di speciali corpuscoli di cromatina cianofili o eritrofili dal nucleo dei globuli rossi nucleati. Molti altri invece (Neumann, Kölliker, Foà, Osler, Mondino, Sala) ritengono che la scomparsa del nucleo abbia luogo dentro il globulo stesso (distruzione endocellulare), e tale opinione acquista fondamento dalle osservazioni recenti di Israel e Pappenheim e da quelle di Arnold.

Contro la teoria della scomparsa del nucleo nell'eritrocito adulto stanno da altra parte le opinioni di Arnold, Giglio-Tos, Petrone. Giglio-Tos non vede nè dissoluzione del nucleo nello stroma dell'eritrocito, nè fuoruscita dall'eritroblasta, e crede quindi che il nucleo non scompaia, ma si trasformi solamente.

Ultimo prodotto di trasformazione del nucleo eritroblastico sarebbe una sostanza che Giglio-Tos chiama emoglobigena nel centro dell'eritrocito. Arnold similmente crede che la cosidetta sostanza nucleoide di Lavdowsky derivi dal nucleo. Petrone (1) mediante metodi speciali di preparazione del sangue e di tinzione nucleare si crede autorizzato a conchiudere per l'esistenza del nucleo nell'emasia adulta dei mammiferi.

Che la fuoruscita del nucleo dall'eritroblasta non sia per anco dimostrata si può dedurre da parecchi dati contrari ad essa. La posizione eccentrica del nucleo, il protuberare del medesimo dal globulo, il trovarsi nuclei liberi vicini a globuli rossi, il separarsi di frammenti di cromatina con porzioni di protoplasma o senza in istati patologici, sono prove insufficienti per sostenere che il nucleo abbandoni fisiologicamente la sua cellula. Basti a questo riguardo considerare che il nucleo si può presentare spostato per cause accidentali, che anche intorno a cosidetti nuclei liberi si può spesso dimostrare un tenue alone di protoplasma e che si trovano nuclei apparentemente liberi accanto a globuli normalmente sviluppati e integri. Secondo Engel poi la divisione dei globuli rossi nucleati nella porzione nucleata e in quella senza nucleo non si osserva che nel sangue

(1) Il processo impiegato da Petrone consiste nell' estrarre e fissare il sangue in un menstruo jodo-jodurato, aggiungervi una seconda fissazione in sublimato e colorare con varie sostanze, fra cui il formio-carmino.

embrionale e in quello patologico. I nuclei eventualmente circolanti nel sangue non si circonderebbero di protoplasma come ammettono Rindfleisch e Engel per costituire un nuovo elemento, ma rappresenterebbero, secondo Ehrlich, M. Schmidt e Pappenheim soltanto dei nuclei senili, oppure prodotti artificiali.

Non è escluso infatti che in istati patologici (ad es. nella leucemia), necrobiotici o cadaverici, per degenerazione del plasma (plasmolisi, plasmoschisi) alcuni nuclei possano diventar liberi. Se si considera, d'altra parte, che il nucleo non è qualifica necessaria della cellula quanto il protoplasma (nella biologia cellulare infatti si riscontrano elementi che non hanno nucleo, come ad es. le cellule dello strato corneo, i peli, le unghie); che l'esistenza del nucleo nella cellula significa un'organizzazione superiore del protoplasma (sonvi infimi esseri che non ne hanno, eppure si riproducono (Haeckel); e che il nucleo infine non rappresenta sempre un organo attivo di produzione (come nelle cellule nervose, negli epiteli delle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico, nelle grandi cellule pavimentose, ecc.); sembra logico l'ammettere che il nucleo venga riassorbito fino alla totale scomparsa in un elemento che non è più destinato a riprodursi come è appunto il globulo rosso adulto; e che, d'altra parte, nei fenomeni di necrobiosi cellulare preceda ordinariamente la distruzione del nucleo a quella del corpo protoplasmatico.

Alla stregua di queste considerazioni credo di poter distinguere le alterazioni da me osservate negli eritroblasti in circolo in parte come fenomeni in rapporto con la scomparsa fisiologica endoglobulare del nucleo, in parte come veri processi degenerativi intraglobulari del nucleo. Alcuni degli eritroblasti forniti di un nucleo sferico, integro, uniformemente colorato, non si differenziano dagli ordinari normoblasti del sangue. I più invece mostrano ineguaglianze di spessore, infossature, protuberanze più o meno rilevate, segmentazioni di varia foggia, oppure posseggono accanto al nucleo dei frammenti nucleari granulosi e talora minute punteggiature basofile. Altri presentano un nucleo quasi atrofico, assai piccolo, più o meno tingibile. Queste forme di degenerazione nucleare intraglobulare le ho osservate non solo nei gigantoblasti, come ritiene Ehrlich, ma anche nei normoblasti, e sono molto simili a quelle degli eritroblasti nel sangue di embrioni di mammiferi, descritte da Pappenheim.

Parecchie forme di frammentazione del nucleo dei globuli rossi con 2-3 e più frammenti, corrispondono a quelle che Foà ha osservato nel midollo normale di feto, di soggetti giovani, di coniglio, di cavia, come anche nel fegato normale di animali giovani. Talune inoltre sembrano accordarsi con la teoria di Bizzozero-Neumann, secondo la quale, il nucleo si divide in nucleoli e si dissolve per una specie di atrofia, finchè non si colora più. Non è sempre facile però considerare questi processi di metafasi degli eritroblasti in eritrociti diversamente da quelli di cariorexi, cariolisi, picnosi che accompagnano ordinariamente la scomparsa del nucleo di un elemento in processi patologici vitali o postmortali, sia in modo na-

turale che artificiale (1); o, per lo meno, sarebbe d'uopo ammettere che gli stessi processi si effettuino per i globuli rossi come un'eccezione fisiologica. Questa possibilità si può a diritto escludere nel nostro caso, date le speciali condizioni morbose del sangue e del sistema emopoetico; per cui le modificazioni nucleari degli eritroblasti assumono un'importanza essenzialmente patologica. Parecchie sono le ragioni che mi determinano ad assegnare alle modificazioni nucleari degli eritroblasti nel sangue da me studiato un significato diverso dal fisiologico, perchè si tratta di forme patologiche di metamorfosi regressiva influenzate da condizioni morbose sia nella rigenerazione che nella composizione del sangue.

Molti nuclei cominciano a presentare un'ineguaglianza di distribuzione della cromatina nel senso di SCHWARTZ e FLEMMING, si ispessiscono in alcuni focolai oscuri con accumuli a sfera, a triangolo, a mezzaluna, uniti da tramezzi scuri (ARNOLD), mentre frammezzo ai blocchi di cromatina traspare il reticolo nucleare. Il nucleo si assottiglia, si distende, e man mano che rigonfia perde di tingibilità (edematosi del nucleo); l'impalcatura nucleare si rende quasi indistinta e si confonde con la cromatina disciolta in una massa pallida finamente granulosa, in cui residua ancora qua e là qualche blocchetto scuro. Si hanno così degli eritroblasti con nucleo vescicolare, diffusamente colorato, che invade quasi totalmente il corpo del globulo lasciando però ancora visibile un alone periferico di protoplasma colorato in rosa dall'eosina. Si può seguire il graduale ridursi del protoplasma emoglobinico fino alla sua totale scomparsa, per cui residuano elementi diffusamente tinti dai colori basici (metacromasia). Il frammentarsi della cromatina dapprima irregolarmente nell'interno del nucleo e il disciogliersi successivamente di essa nel reticolo nucleare rarefatto e disteso, rappresentano due processi patologici di cariorexi cromatocinetica e di cromatolisi intranucleare. Si danno tanto normo- che megaloblasti metacromatici caratterizzati da impallidimento con resti di cromatina e vacuoli nella sostanza acromatica del nucleo. In rapporto con questa vacuolizzazione sembrano trovarsi pure alcune forme policromatiche degli eritroblasti, il cui nucleo leggermente tinto in violetto si presenta come *cribré* da piccole lacune rotondeggianti rosa. Altre alterazioni riscontrate in molti eritroblasti sono date dal frammentarsi e dal farsi libera della cromatina. Questa tende ad ammassarsi specialmente alla periferia del nucleo uniformemente rigonfiato, disponendosi a guisa di granuli e di linee curve spezzettate, oppure protendendo sotto forma di aggetti che fanno ernia dalla massa nucleare. Mediante ipercromatosi della parete nucleare e filamenti cromatici ne deriva talora una caratteristica disposizione a *Radform*. Questi frammenti granulosi possono presentarsi liberi e sparsi nel protoplasma in cui stanno disposti in prossimità del nucleo o da questo discosti; talvolta i granuli si dispongono a guisa di coroncina alla periferia del globulo in totalità assottigliato

(1) KÖLLIKER e NEUMANN nel sangue fresco con aggiunta di acido acetico constatarono una distruzione del nucleo dei globuli rossi nucleati in granuli.

e disteso. In tal caso sembra che i resti di cromatina vengano spinti dalle correnti dei succhi dal centro alla periferia del globulo in causa di un'accresciuta tensione intracellulare che accompagna i fenomeni di plasmolisi. Risultano per tal modo dei globuli assai pallidi e sottili, che presentano parecchi granuli basofili lungo il margine, mentre al centro appare ancora un residuo più o meno distinto del nucleo primitivo, e costituito da una porzione dell'impalcatura nucleare, in cui talora stanno ancora alcune granulazioni. Insieme a questi processi degenerativi del nucleo degli eritroblasti si presenta spesso modificata anche la tingibilità propria del protoplasma.

Già Ehrlich ha osservato che essa non è in relazione diretta col contenuto maggiore o minore di emoglobina e che l'eosina è ritenuta a torto reagente dell'emoglobina. Inoltre i globuli rossi più giovani contengono già una certa quantità di emoglobina (Bizzozero), e, come osserva M. Schmidt, vi ha più emoglobina nei globuli con nucleo più piccolo e avente più stretto e massiccio il reticolo di cromatina. Nondimeno ho osservato a questo riguardo grandi differenze rispetto all'eosina sia negli eritrociti che negli eritroblasti, presentandosi gradazioni dal rosa pallido al rosa vivo, indipendentemente dalla grandezza dell'elemento e dalla integrità del nucleo. Nei poichilociti non è raro osservare una parte centrale più sottile, scolorita, e qualche forma oltremodo pallida e sottile ricorda le *Schatten* dei globuli rossi notate da Rieder. In taluni eritroblasti con rarefazione del nucleo la colorazione omogenea rosa del protoplasma è ridotta ad una fascia periferica. Altre volte invece il corpo globulare nelle emasie nucleate e in quelle senza nucleo presenta una tinta rosso-violetta o violetta pura, ora diffusa, ora più spiccata in qualche parte, specialmente alla periferia; mentre esiste ancora intorno al nucleo una zona leggermente rosea. Alcune altre hanno il protoplasma tinto in rosa cosparso di minutissime granulazioni tingibili con l'azzurro di metilene. Queste forme di policromatofilia equivalgono ai così detti eritrociti policromatofili, discromatofili, alle forme anemiche di degenerazione e alle forme pseudonucleate già descritte da parecchi autori, sulla cui origine e natura però non si è ancora in chiaro. Nel sangue normale convenientemente trattato mancano assolutamente (salvo eccezioni, come per le forme granulose basofile normali nel coniglio), nè sembra verosimile ammettere che in condizioni fisiologiche e patologiche il discoplasma degli eritrociti mostri una stessa proprietà tingibile.

Ehrlich pel primo ha trovato in diverse malattie speciali forme degenerative degli eritrociti violette con punticini violetti o con una fine rete nello stroma colorabile col bleu di metilene.

Compaiono specialmente in condizioni anormali del sangue, in anemie gravi, nell'anemia perniciosa progressiva, nella leucemia (Ehrlich, Maragliano, Gabritschewzky, Askanazy, Battistini, Rovere), in semplici anemie traumatiche e già poco dopo avvenute emorragie (Ehrlich, Rieder), nel morbillo, scarlattina,

vaiolo, tifo, malaria (CELLI, GUARNERI, FAVRE), nella porpora (SPIETSCHKA), nella carcinosi metastatica del midollo osseo (EPSTEIN), nelle *Blutkugeln* del sangue patologico (ENGEL). Non soltanto però in stati patologici ma anche sperimentalmente si può avere la comparsa di forme policromatofile e discromatofile nel sangue. Così RIEDER, salassando cani e trasfondendo una quantità di Na Cl al 0.75 per cento corrispondente al salasso, notò dal secondo al sesto giorno delle forme pallide cromatofile che sparivano completamente alla fine della prima settimana. Forme simili ho riscontrato io pure nel sangue di cani sottoposti a ripetuti salassi e trasfusioni di sangue defibrinato, come pure ne vidi prodursi nel sangue estratto dal dito che era stato previamente tenuto a lungo immerso nel ghiaccio.

Inoltre le forme di degenerazione anemica (colorazione mista) possono prodursi col digiuno (1ª settimana) o dopo emorragie (già nelle prime 24 ore, secondo EHRLICH).

(Continua)

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. TRIMANI *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° febbraio 1898. Vol. V-M (Fasc. 2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA MEDICA DI BOLOGNA DIRETTA DAL PROF. A. MURRI

Di una nuova specie di corpuscolo rosso

NEL SANGUE DELLE ANEMIE GRAVI

[616.15]

PEL

Dott. GIUSEPPE POGGI

I.

Sono ormai parecchi anni dacchè intrapresi nel sangue delle varie anemie una serie di ricerche nelle quali, deviando un po' dai comuni canoni delle istologia, intesi ad investigare il modo di reagire del globulo rosso a fresco verso le sostanze coloranti.

Invece di essiccare il sangue o di trattarlo con agenti fissatori, lo univa semplicemente a liquidi indifferenti, ad esempio a soluzioni saline, nelle quali aveva sciolto una determinata quantità di un dato colore.

In tal guisa poneva il corpuscolo stesso in condizioni diverse, e più libero forse di comportarsi a modo suo verso il colore medesimo.

Seguendo pertanto questo metodo di ricerche potei constatare un fatto singolare e costante nel sangue di gravi anemie; e cioè la presenza ivi di una *fattispecie di globulo rosso, che si colora a fresco col bleu di metilene.*

Il fenomeno fu da me osservato la prima volta nell'agosto del 1895 in una giovane sposa, per nome Maselli Anna, affetta da forte anemia gravidica, per la quale passò in Clinica medica dalla Clinica ostetrica, dove avea sgravato undici giorni prima.

Essa aveva all'emometro di Fleischl 12 di emoglobina e al contaglobuli di Hayem poco più di mezzo milione di globuli (889,000) per mmc. Il suo sangue,

esaminato a fresco, presentava tutti i globuli molto poveri di emoglobina; ma, in mezzo a questi, altri ve ne erano che apparivano ancora più poveri. La disposizione, per la loro scarsezza forse, era isolata; solamente si vedeva qua e là qualche accenno di disposizione a pila. Il diametro loro era della più svariata grandezza, poichè si vedevano insieme a corpuscoli di dimensione normale veri macrociti; ma più frequenti erano i microciti pallidi e di forma un po' rotonda e globosa. Questi erano talmente numerosi da doversi considerare questo un vero caso di *microcitemia*. Svariate erano pure le forme di poichilocitosi.

Detto sangue, posto in una soluzione di cloruro di sodio all'1 per cento tinta con bleu di metilene al mezzo per mille, presentava appunto in gran parte dei suoi elementi il fenomeno dianzi accennato.

Una porzione cioè di corpuscoli rossi rimanevano del loro usuale colorito di emoglobina, altri invece si coloravano in bleu con un tono di tinta che andava dal turchino sbiadito al più intenso. Nei preparati microscopici metà dei globuli rossi circa si presentavano coloriti in tal guisa. E fra questi coloriti intensamente in azzurro erano tutti i microciti. I controlli fatti con sangue di persone sane, sia uomini che donne, diedero sempre risultati negativi: nessuno dei globuli rossi a contatto della stessa soluzione assumeva il colorito azzurro; come pure, e questo è il fatto singolare, nessun' altra sostanza colorante riesciva a tingere gli elementi sanguigni. Il fenomeno adunque della colorazione a fresco spettava solo al bleu di metilene. Siccome la malattia di quella inferma presentava dei sintomi comuni anche all'anemia perniciosa, credetti sul principio di avere trovato con una simile colorazione una reazione speciale e propria del sangue di questa forma morbosa. L'ulteriore esperienza dovea però disingannarmi. I globuli molto carichi di emoglobina, dell'anemia perniciosa, gli enormi macrociti si mostravano, al pari dei globuli rossi dei sani, refrattari a questo colore, qualunque fosse stato il grado della sua soluzione. Si avevano invece forme colorate in turchino in quel sangue i cui globuli presentavano scarsezza notevole di emoglobina, disparità grande nei diametri, tendenza spiccata alla poichilocitosi, in quegli elementi a contorni molto assottigliati e privi della loro escavazione al centro, e sopratutto dove esistevano microciti pallidi a forma globosa o rigonfiata.

Nel periodo di due anni estesi le mie ricerche alle più differenti malattie.

In generale trovai le forme colorate nelle anemie primarie con maggior frequenza e in molto maggior numero che non nelle anemie sintomatiche o secondarie, nelle quali osservai qualche rara forma, specie quando il sangue era ridotto agli estremi.

Dovetti tuttavia convenire che una simile colorazione a fresco dei globuli col bleu di metilene, più che avvenire in una malattia od in un'altra, o meglio più che essere patognomonica di una qualsiasi entità morbosa, era caratteristica di una data *qualità* di sangue, ed in ispecie della microcitemia e della poichilocitosi avanzata.

Non fa mestieri che la soluzione del colore sia molto carica; questi globuli lo assumono anche in diluzioni appena tinte, e l'assumono talvolta in maniera da colorarsi molto più intensamente del liquido dove sono stati immersi.

A tale scopo io mi sono servito e mi servo di una soluzione all'un per cento di cloruro di sodio chimicamente puro, dove sia sciolto il bleu di metilene al mezzo per mille. È prudente che le soluzioni siano di recente data, quantunque abbia visto avvenire la colorazione anche in quelle preparate da più di un mese. Il modo di procedere è semplicissimo: A 5 ovvero 6 cmc. di liquido in tal guisa colorato e posto in una piccola provetta si mescolano rapidamente una goccia o due di sangue tolto con puntura dal polpastrello di un dito ben netto. Si agita leggermente per mescolarlo e si chiude l'estremità con un tappo. Si attende che

i globuli si depositino in fondo; si decanta allora il liquido, e dalla miscela rimasta si prende direttamente una goccia, onde metterla fra un vetrino porta-oggetti e copri-oggetti ed esaminarla al microscopio.

Per conoscere il numero dei globuli colorati, basta enumerare con un oculare quadrettato in parecchi preparati separatamente i globuli rimasti incolori e quelli tinti in turchino, eseguire indi una regolare enumerazione al contaglobuli di quel sangue preso in esame, e fare poi un rapporto.

Si può così venire a sapere con una certa approssimazione il numero dei detti corpuscoli esistenti in un millimetro cubico di sangue. Procedendo con questo metodo, in certi casi di clorosi e di anemia da gravidanza ho potuto constatare che il numero di queste forme può essere grandissimo e crescere sino a costituire un terzo, la metà, e persino i due terzi del numero dei globuli medesimi. Il quale fatto, avuto riguardo al significato clinico che daremo a questi elementi, non riesce senza importanza e gravità per l'anemia stessa.

Questa singolare colorazione dei corpuscoli a fresco col bleu di metilene non avviene però subito, appena cioè il sangue è venuto a contatto colla miscela colorante.

Tuttavia si effettua con una relativa celerità e molto tempo prima di quella degli stessi leucociti a granulazioni basofile, giacchè, mentre si vedono man mano i globuli rossi divenire di un colorito turchiniccio, i globuli bianchi si presentano del tutto incolori, e tali rimangono per un periodo assai più lungo.

Già dopo un'ora d' immersione nella soluzione colorata incominciano queste emazie ad assumere una tinta leggermente azzurrognola, tinta che si fa man mano più intensa sino a divenire perfettamente azzurra ed anche bleu-carica col trascorrere del tempo; tanto che dopo sei ore di colorazione può considerarsi terminata, laddove per i globuli bianchi, posti in queste condizioni, occorre di sicuro un lasso di 24 ore.

Ma anche a colorazione completa e decorso un periodo di 12 ovvero 24 ore, non tutti i globuli rossi che presentano questo fenomeno hanno lo stesso tono di tinta; giacchè mentre se ne vedono di quelli tinti di un bell'azzurro o di un bleu carico, altri invece presentano un turchino molto sbiadito, o un colorito lievemente azzurrognolo.

La Fig. I offre un esempio di quanto siamo venuti dicendo. Essa è un esemplare tirato alla camera lucida del sangue di un ragazzo di 15 anni, affetto da grave anemia da anchilostoma.

L'emoglobina di questo infermo raggiungeva appena 25 all'emometro di Fleischl e i globuli rossi circa 2 milioni. Come antecedentemente ho fatto osservare, anche in queste figure intensamente colorati in turchino sono tutti i microciti; le forme più grandi e quelle in poichilocitosi sono pure colorate, ma di un azzurro più sbiadito. Parecchi globuli hanno solo una sfumatura azzurrognola come pure in uno stesso globulo vi sono parti più o meno tinte.

Fra questi elementi così colorati si notano emazie rimaste refrattarie al colore e dall'aspetto quasi normale, a grandezza comune o lievemente superiore.

La Fig. II rappresenta il sangue di una clorotica, Lovatelli Virginia, di 16 anni, durante la cura ferruginosa. (Emoglobina 40 — globuli rossi 2,945,000 per mmc.).

La Fig. III fa osservare il sangue di una donna affetta da anemia da gravidanza, Pizzigotti Pia, di 22 anni, esaminata ventidue giorni dopo il parto. (Emoglobina 37 — globuli rossi 1,736,000 per mmc.). L'esame a fresco dava globuli pallidi, frequenti microciti, svariate forme di poichilocitosi.

Nella Fig. IV apparisce il sangue della medesima, due mesi e mezzo dopo quel primo esame, e quando la donna poteva dirsi guarita. L'emoglobina era salita a 85 all'emometro; i globuli rossi a 5,184,000 per mmc. Globuli solo lievemente pallidi, uniformi per grandezza, regolari per forma.

In tutti questi casi il sangue è stato esaminato sempre 24 ore dopo posto nella soluzione colorata. E' notevole poi come tutti gli elementi sanguigni indistintamente si siano così bene conservati per aspetto e forma in detta soluzione.

Degne di qualche considerazione sono le forme d, d, d...... nelle Fig. I, II, III rappresentate da globuli divenuti oblunghi e nei quali il colore appare manifestissimo solo ai due poli, lasciando tutta la parte centrale perfettamente incolore. Non è possibile constatare così a fresco e coi mezzi di cui disponiamo se quel lungo tratto centrale sia costituito da stroma rimasto perfettamente privo di emoglobina, ovvero da un vacuolo. Posso tuttavia assicurare che la parte più esterna è formata da stroma incolore, visibile bene pel modo con cui rifrange la luce.

Un altro modo curioso col quale si dispone il colore, apparisce nei globuli e, e, e...... nelle Fig. II. e III. Questi sono intensamente colorati in turchino; lasciano solo vedere un sottilissimo anello incolore che separa la parte centrale dalla periferia. Non v' ha dubbio che un simile anello non debba essere costituito da stroma: altrimenti non si potrebbe concepire come queste due diverse porzioni di globulo potessero stare unite.

Una considerazione particolare merita poi una speciale forma di corpuscoli, i quali, restando come i sani colorati in emoglobina, lasciano vedere solo parti del loro stroma tinte dal bleu di metilene. Simili porzioni colorate si trovano o al centro o alla periferia e rappresentano le più svariate e strane figure, come si può bene vedere nella Fig. V. In questa è rappresentato il sangue della stessa clorotica Lovatelli Virginia, osservato di nuovo con questo metodo dopo venti giorni, e quando la ragazza si trovava già in via di miglioramento notevole. L'emoglobina aveva raggiunto 52 all'emometro, il numero dei globuli salito a 3,255,000. Essa era dunque sensibilmente migliorata. Il sangue faceva ancora vedere dei macrociti pallidi, ma si notava la totale scomparsa dei microciti e delle forme di poichilocitosi. E' notevole in questa figura la rara presenza delle forme totalmente colorate e la frequenza invece di quelle parzialmente colorate. Queste due speciali forme di globuli nel sangue delle anemie o si trovano sole, od esistono entrambe conprevalenza or dell'una or dell'altra, a seconda dell'andamento dell'anemia stessa. Neppure queste forme parzialmente colorabili sono però patognomoniche di una precisa malattia; piuttosto, come le prime, sono caratteristiche di una data qualità di sangue, trovandosi esse spesso dove esistono macrociti pallidi o forme lievi di poichilocitosi.

Come vedremo, esse hanno all' incirca lo stesso significato semeiologico delle forme totalmente colorabili in azzurro, con una differenza di grado però. L'osservazione clinica dimostra che i globuli tinti così parzialmente appartengono ad anemie meno gravi, e che la loro presenza nel sangue, o la loro comparsa dopo le forme totalmente colorate, denota che il processo della sanguificazione non è così profondamente leso, o è avviato verso un notevole miglioramento.

Ove si osservi un po' minutamente le colorazioni rappresentate nella Fig. V, si potrà vedere che esse ci offrono le più varie e bizzarre figure e che qualche volta rievocano lontanamente alla memoria alcune delle fasi osservate nei nuclei delle cellule in via di cariocinesi. Ad esempio le forme a, a, a..... pare rappresentino veri nuclei allo stato di riposo; le forme b, b..... costituite da un intreccio di sottili e fitte fibrille, potrebbero rassomigliarsi alla prima fase delle mitosi chiamata *stereospirema*. Anche le forme c, c..... da lontano ci ricordano altre fasi della mitosi stessa. In altri globuli si osserva come la parte colorata in turchino è pure rotonda, ma trovasi invece alla periferia, e manda poi verso il centro piccoli prolungamenti a guisa di ciglia (d, d......).

Non sono rare le figure a rene, a semiluna (e, e.....) e a cerchio posto nel centro del globulo stesso (f, f.....).

Io ho voluto così descrivere queste forme che costituiscono una particolarità di un simile genere di colorazione a fresco, ed ho voluto fermarmi alquanto su quelle figure che ci ricordano un po' le varie fasi delle cariocinesi dei nuclei solo a titolo di curiosità. Ma sono ben lungi dal credere che si tratti qui di veri globuli in mitosi come si possono osservare nel midollo delle ossa e della milza. Sappiamo già che queste forme raramente si trovano nel sangue circolante, e conosciamo poi la fugacità delle medesime, tanto che sarebbe impossibile conservarle se prima non si fissassero coi liquidi opportuni. Mi affidai a questo proposito anche alle colorazioni a secco dopo di avere in molte maniere cercato di fissare bene quel sangue che presentava a fresco il fenomeno della colorazione al bleu di metilene.

I miei controlli riuscirono poco fruttiferi e i preparati colorati anche coi più avidi colori della sostanza nucleare (verde metile, ematossilina, violetto metile) e collo stesso bleu di metilene, a dir vero restarono di ogni luce muti, senza poter rischiarare di maggior particolari le ipotesi da me fatte sul significato di queste singolari colorazioni a fresco. Si sarebbe potuto credere che quel sangue così fissato avesse fatto vedere una quantità non indifferente di forme nucleate o di cellule sanguigne in via di mitosi. Niente affatto. Le colorazioni a secco nulla diedero; tanto è vero che dovetti stentare non poco onde osservare qualche rara volta in casi rari e gravi due o tre globuli nucleati, e ciò dopo una infinità di preparazioni.

Il qual fatto concorda appunto con quello che si sa; che è raro cioè vedere nel sangue circolante globuli con nucleo o forme mitotiche; giacchè difficilmente possono lasciare queste l'organo ematopoietico, date, come vedremo, le condizioni anatomiche di quest'ultimo e il meccanismo con cui procede la sanguificazione.

II.

Non v' ha quindi dubbio: se si vuole una spiegazione sul perchè di quelle colorazioni globulari, bisogna volgere altrove lo sguardo e attenersi ad altri dati.

Dal momento che in certe anemie gravi esistono dei globuli che si lasciano tingere a fresco col bleu di metilene e che i medesimi crescono in numero coll'aggravarsi del male e diminuiscono o scompaiono col migliorare o guarire dell'anemia, conviene riconoscere lo stretto rapporto esistente tra le forme così colorabili e l'anemia stessa; e, d'altra parte, la differenza in uno stesso sangue tra quel globulo che rimane refrattario al colore, e l'altro che lo riceve così facilmente. Il primo si comporta come un corpuscolo di un sangue normale.

Generalmente si dice che il globulo-rosso ha affinità pel colore acido, ma non pel basico. Questo però vale pel sangue disseccato; pel sangue a fresco le cose vanno diversamente. Se si mettono i corpuscoli rossi di un sangue normale in soluzioni saline tinte coi diversi colori acidi e basici, essi rimarranno sempre refrattari a qualsiasi colore.

Stando così le cose, siccome dal Gerlach in poi si pensa che la tinzione di un elemento sia il segno della morte, giacchè il protoplasma vivo respinge ogni sostanza colorante e se ne lascia impregnare a mano che la sua vitalità si finisce, dovrebbe essere agevole conoscere la ragione della colorazione dei globuli da me accennati. Essi cederebbero al colore e si lascerebbero tingere per la morte del loro protoplasma. Sarebbero adunque corpuscoli degenerati, caduti in necrobiosi e privi di ogni vitalità.

Questa sarebbe all'incirca la risposta che ci darebbero anche il Maragliano e il Castellino (1). Essi infatti parecchi anni fa ci hanno annunziato di avere

(1) *Sulla necrobiosi lenta dei globuli rossi in condizioni normali e patologiche. - Suo valore semiologico e clinico,* del prof. Maragliano e prof Castellino. - Arch. it. di clinica med., 1891.

visto queste necrobiosi, anzi di avere assistito al loro lento determinarsi negli stessi globuli rossi, sani, posti fuori circolo con una serie di modificazioni che avvengono nel globulo medesimo, e che vanno dal semplice scoloramento della parte centrale sino ai più svariati cambiamenti di forma della sua stessa massa, per una morbosa contrattilità del suo protoplasma. Essi ci hanno pur detto che queste alterazioni che lentamente avvengono nel sangue dei sani estratto dal circolo, sono già avvenute o preparate nel sangue di persone inferme. Ma v' ha di più: le parti e i globuli così alterati avrebbero già mutata proprietà, divenendo penetrabili da sostanze basiche.

Ora siccome queste mie colorazioni si fanno in globuli molto pallidi, in microciti e macrociti poveri di emoglobina e in casi di poichilocitosi, e per giunta si effettuano con un colore basico quale è il bleu di metilene, si potrebbe pensare che avvenissero per quelle condizioni già stabilite dal Maragliano e dal Castellino; e che l'applicazione al caso nostro dei loro *postulati* fosse più che sufficiente a chiarirci il fenomeno. Ma i fatti in natura non sono così semplici come si vorrebbero far credere, nè concordano sempre con quelli che si ricavano dall'esperimento. Se è vero intanto che i globuli da me osservati si tingono al bleu di metilene, perchè, caduti in mortificazione, hanno acquistato la proprietà di lasciarsi penetrare dai colori basici, dovrebbero pure essi colorarsi con tutti i colori della stessa natura. Ma questo non si verifica punto.

Le prove fatte a bella posta dallo stesso sangue a globuli colorabili in azzurro mi hanno dato cogli altri colori basici, verde di metile, violetto di metile, fuxina basica, bruno di Bismarck, safranina, ecc., risultati del tutto negativi. Nessuno dei globuli rossi posti in queste soluzioni fatte con egual quantità di sostanze assumevano i colori accennati, astrazione fatta, bene inteso, dei leucociti. Le emazie invece si conservavano intatte per parecchio tempo, dopo qualche giorno perdevano completamente l'emoglobina, divenivano anella ed ombre, ma nel loro stroma rimanevano incolore in mezzo a quei liquidi così vivacemente colorati. Una qualche eccezione potrebbe farsi tuttavia pel violetto di metile, però fra la colorazione che esso dà e il bleu di metilene vi è tale una differenza da dover pensare che i detti colori tingano in condizioni del tutto diverse. Mentre il bleu di metilene non colora a fresco il sangue dei sani e colora solo parte dei globuli delle anemie gravi, lasciando intatti gli altri, il violetto di metile, alla stessa quantità, non rispetta alcun sangue.

Esso non fa la distinzione del bleu di metilene fra globulo e globulo, nè ci dà questo prezioso segno differenziale.

Trasforma presto tutti i globuli sani in anella ed ombre, alle quali dà poi un monotono aspetto violaceo, senza differenza di tono e di intensità di colore.

Tolta adunque questa eccezione, se pure la si può chiamare così, il privilegio di colorare a fresco questa specie di globuli rossi spetta solo al bleu di metilene. Ho cercato per gli altri colori di caricare maggiormente le soluzioni, ma neppure con questo mezzo giunsi a tingere un sol globulo. Per il bleu di metilene il fatto è così costante che per quella specie di emazie la tinzione avviene qualunque sia la sua provenienza (1).

Ecco adunque che volendo applicare alle mie colorazioni la ipotesi ammessa dal Maragliano, si intopperebbe subito in un fatto contradditorio. Se quei globuli caduti in necrobiosi si lasciano penetrare dal bleu di metilene, perchè colore basico, dovrebbero pure lasciarsi tingere da tutti gli altri colori che sono pure basici. Questo, come vedemmo, non si verifica; sicchè bisogna convenire che la

(1) Tuttavia, potendosi differenziare fra di loro le diverse qualità di bleu di metilene per la maggiore o minore purezza, è bene avvertire che non tutti i bleu tingono bene, colla stessa intensità e maniera. Quindi nell'intraprendere queste ricerche è prudente provarne diverse marche contemporaneamente, e attenersi a quelle che tingono colla maggiore vivacità, e ci offrono, nei diversi globuli, le più svariate sfumature nel tono di tinta.

regola soffre qui tali restrizioni imperdonabili, da doverla assolutamente abbandonare. Accettiamola tuttavia per un momento, e facciamo la ipotesi che pel sangue a fresco avvenga diversamente, e che cioè, cadendo i globuli sanguigni in mortificazione, si lascino penetrare solo dal bleu di metilene. Il fatto intanto, perchè fosse vero, dovrebbe avvenire in tutti i globuli rossi di uno stesso sangue, ed anche in quelli del sangue normale, quando fossero posti in condizioni da dover degenerare o morire. Le quali condizioni non sono punto difficili a trovarsi. Basta estrarre il sangue dall'organismo, porre fuori circolo il corpuscolo sanguigno pure in liquidi i più naturali, perchè la sua morte non si faccia attendere a lungo.

Anzi pel corpuscolo uscito anche di recente dal suo ambiente, non è più permesso parlare di vitalità nello stretto senso della parola.

Immaginate per tanto che cosa doveva avvenire di quei globuli tenuti anche per una settimana intera nel liquido tinto di bleu di metilene; immaginate, dico, se i medesimi dopo questo lasso di tempo non dovessero essere morti e posti nelle circostanze più che mai possibili a lasciarsi penetrare dal colore. Ebbene, i globuli rossi dei sani, e quelli del sangue degli anemici, che si comportavano come tali, senza tingersi cioè sin dal principio, neppure col trascorrere dei giorni assumevano mai una colorazione azzurra, ma perduta completameute l'emoglobina, trasformati a poco a poco in anelli e ombre, rimanevano perfettamente incolori in mezzo al liquido turchino sino alla completa loro distruzione e scomparsa. E questa è una prova lampante che il semplice fatto della degenerazione o della morte del globulo non è bastevole ad effettuare il fenomeno della colorazione de me osservata, e come quei globuli, che si lasciano sin dal principio tingere col bleu di metilene, debbano differenziarsi di gran lunga dagli altri, e portare già seco tali modificazioni che l'arte la più fina è giammai capace di riprodurre. Ma il prof. Maragliano asserisce di aver saputo riprodurre *in vitro* nei corpuscoli dei sani le stesse forme degenerative e di necrobiosi che dice avere osservato nei globuli rossi degli ammalati! Davvero che se fossimo padroni dei fenomeni naturali tanto da rifabbricare a nostro piacere un fatto morboso, molte malattie che si presentano così oscure riescirebbero le più facili a comprendersi. Per disgrazia nostra però la natura non si copia: la patologia della provetta non è certo quella che fa la clinica.

Il Maragliano colle sue esperienze tutto al più ci avrà potuto annunziare come muoiono i globuli rossi del sangue estratti fuori dall'organismo nelle condizioni da lui stesso citate: ma dubito che per questo la clinica e la patologia possano ritrarne qualche ammaestramento. Più felicemente sarebbe forse riuscito colui che avesse saputo indagare come naturalmente muoiono nell'organismo stesso!

Se un semplice fatto degenerativo o di morte del globulo non è bastevole a determinare la colorazione a fresco col bleu di metilene, bisogna pensare che pure altro fattore intervenga per l'esplicazione del fenomeno.

Potrebbe questo per avventura trovarsi nel plasma o nel siero sanguigno?

Quantunque l'ipotesi non potesse avere grande solidità, perchè non sarebbe possibile immaginare una modificazione del plasma sanguigno capace di determinare solo il coloramento di una parte di corpuscoli lasciando intatto il resto, pure era necessario, per venire alla luce di qualche cosa, affidarsi alla prova dei fatti. Per fare ciò conveniva porre un esperimento. Bisognava cioè togliere i globuli dal proprio plasma e lavarli ripetutamente in soluzioni indifferenti di cloruro di sodio, innanzi di porli nel liquido colorato. Esperimento questo facile a concepirsi, ma di esecuzione difficile. Tal genere di corpuscoli sono labilissimi e non resistono alle manipolazioni. Già il passaggio del sangue nella soluzione salina, e il tempo necessario per farli depositare in fondo alla provetta onde toglierli dal proprio plasma, erano la causa della loro distruzione.

Se poi si adoperava la centrifugazione per isolarli si aveva anche un risultato peggiore: essi scomparivano completamente e rimanevano solo incolumi nel liquido, quali più resistenti, i globuli refrattari al colore; tanto da far credere in sulle prime che la tinzione non si effettuasse più per questa mancanza del plasma. Solo dopo molte precauzioni e prove ripetute mi fu dato isolare in soluzioni saline perfettamente neutre globuli che, come nel proprio plasma, si tingevano col bleu di metilene. E questa era già per me una prova, se non indiscutibile, almeno sufficientemente buona ad escludere l' intervento del plasma sanguigno modificato nella colorazione di questi globuli.

Tolta così l'ipotesi della influenza del plasma, bisognava ritornare al globulo e pensare ad una sua speciale affinità pel bleu di metilene; affinità che si esplicherebbe solo adottando il metodo da me usato della colorazione a fresco. Sarebbe tuttavia un volere vagheggiare troppo nel campo delle ipotesi se si volesse decidere se una simile tinzione avvenga per un fatto fisico o chimico. A questo proposito io manco del tutto di notizie. Posso solo dire che detti globuli così colorati divengono costantemente solidi, resistendo per parecchio tempo anche alla centrifugazione e che il colore non è al corpo del globulo legato con troppa intimità, giacchè, posto il corpuscolo, divenuto turchino, in una soluzione di cloruro di sodio chimicamente puro, perde di nuovo la tinta, lasciando vedere il suo protoplasma granuloso e perfettamente privo di emoglobina. Queste due osservazioni così isolate non gettano però troppa luce sulla natura del fenomeno. Nè d'altra parte si può dire con certezza se questa elettività pel bleu di metilene spetti allo stroma o all'emoglobina. L'unione tra queste due parti è così misteriosa che riescirebbe malagevole voler fare una simile distinzione. Per comprendervi quache cosa, bisognerebbe almeno sapere un po' più sulle proprietà dell'emoglobina e circa i suoi rapporti collo stroma globulare. In questo genere di ricerche però siamo ancora in principio. Si è solo riusciti ad intravedere che esistono differenti specie di emoglobina, le quali possono essere con differente grado legate allo stroma globulare, come ha osservato il Gallerani (1) nel sangue di animali a digiuno, e come già prima di lui erano di questa opinione il Bohr (2) ed il Siegfried (3). Ma non si va per ora molto al di là di queste notizie.

Si potrebbe tuttavia ammettere che in quei globuli che si tingono in bleu, la scarsa emoglobina esistente sia tenuta in unione molto lassa, e che la perdita completa della medesima possa essere il primo passo verso quella colorazione. E dico il primo passo solo, non potendo credere che questo sia tutto; giacchè, se la colorazione dovesse dipendere dalla sola perdita dell'emoglobina, essa dovrebbe avvenire anche negli altri globuli dopo il completo abbandono di questa sostanza. Ma già vedemmo che i corpuscoli dei sani, e quelli che si comportano come tali, rimangono sempre incolori in mezzo al liquido azzurro, anche dopo trasformati completamente in anella ed ombre.

Comunque si voglia, bisogna ammettere che una simile elettività pel bleu di metilene esista in questi globuli sin dal loro versarsi nella circolazione sanguigna

Non potrebbe dunque esplicarsi questa per un fatto vitale?

Non avrei toccato neppure questo punto della mia discussione se la massima già citata in principio, e che cioè « la tinzione di un tessuto per parte di un colore avviene solo a mano che la vitalità del suo protoplasma si spegne » fosse ammessa indistintamente da tutti gli istologi. Anche qui, come accade per

(1) Gallerani C. - Resistence de la combinaison entre l'hémoglobine et le stroma des corpuscoles sanguins dans le jeûne. - Archiv. Ital. de' Biologie. Tome XXIV, fasc III, 1893.

(2) Bohr. *Ueber Verbindungen das Hämoglobin mit Saurestoff* Centralblatt für Physiol. V-VI, n. 6, 1890.

(3) Siegfried. *Ueber Hämaglobin.* Arch. von Du Bois-Reymond, 1890, n. 5, pag. 385.

tutte le cose, furono sollevate delle questioni, giacchè parecchi ammettono potere la colorazione avvenire anche nei tessuti viventi (1).

Le condizioni però in cui si sono posti detti autori, sono ben diverse dalle mie. Essi hanno messo a contatto il colore coll'animale vivo; io l'ho posto invece nella provetta con sangue cavato fuori dal circolo. Già dissi come pel corpuscolo fuori del suo ambiente non si possa più parlare di vitalità nello stretto senso della parola. Onde pronunciarmi tuttavia con più sicurezza, convenire ch'io avessi fissato l'esperimento in modo da pormi nelle stesse condizioni loro, col fare cioè pervenire il colore nel sangue circolante.

A tale scopo scelsi in Clinica due clorotiche che presentavano spiccatamente nel sangue estratto il fenomeno della colorazione azzurra. Somministrai a queste per circa una settimana frazionatamente mezzo grammo di bleu di metilene. Il colore era tollerato benissimo dallo stomaco, tanto è vero che le ragazze conservavano bene il loro abituale appetito. Già due ore dopo la somministrazione della prima capsula, l'orina emessa si presentava di colore azzurro, segno evidente che il bleu di metilene era già passato in circolo. Da questo momento incominciai gli esami a fresco del sangue, onde vederne il colorito. Giammai nel corso di queste esperienze del sangue estratto sul momento dal circolo, mi fu dato osservare un sol globulo colorato in azzurro, mentre il medesimo, posto nella mia solita soluzione, sei ore dopo presentava distintamente parte de' globuli tinti in turchino. Nè migliori risultati ottenni dal sangue estratto dalla milza, quantunque in vitro presentasse una percentuale maggiore di forme colorate. A queste aggiunsi le esperienze fatte su cani e su conigli. Salassando ripetutamente detti animali, o rendendoli gravemente anemici mediante emolitici, si può ottenere, come vedremo, nel sangue, delle specie di globuli colorabili fuori circolo col bleu di metilene. Determinata la comparsa di questi elementi, iniettava, per parecchi giorni di seguito nel connettivo sottocutaneo e nelle vene soluzioni sature di bleu di metilene. Giammai però nel sangue appena estratto ebbi a riscontrare globuli tinti in turchino; come non li osservai nella milza e nel midollo delle ossa, esaminati subito dopo ucciso l'animale. Le colorazioni adunque fatte nel sangue in circolo fallirono sempre, quantunque in vitro il fenomeno fosse dei più appariscenti. Quindi, se l'assorbimento del colore in quei globuli dovesse avvenire per un fatto vitale, dovrebbe questo effettuarsi nel sangue posto nel proprio ambiente assai meglio che in una provetta a contatto di una semplice soluzione salina. Non già poi che, avendosi la tinzione in circolo, la si dovesse ritenere come una prova convincente per ammettere un fatto di ordine vitale. Si potrebbe supporre avvenire in questo caso il coloramento per una diminuita resistenza in circolo di quelle emazie verso il colore. Tale è pure l'obbiezione che si può fare a quegli istologi che sperimentarono le sostanze coloranti sugli animali viventi: infatti le cellule che si colorano, pure essendo vivo l'animale, possono essere benissimo quelle la cui vitalità è minima o è gia spenta. Ed è proprio così: le cellule viventi e piene di energia respingono le sostanze coloranti come nocive, nè si lasciano penetrare da nessun colore se non dopo avvenuta la morte.

Non varrebbe poi la ragione che i globuli non si tingono nel circolo, perchè il bleu di metilene non vi può giungere in dosi sufficienti. Ciò potrebbe essere avvenuto per le clorotiche, nelle quali non ho creduto spingere la dose oltre la tolleranza, ma non per gli animali nei quali ho iniettato quantità considerevoli di soluzioni sature di colore, in modo da avere una vera impregnazione dell'organismo. Ho gia accennato in principio come per ottenere in vitro

(1) Vedi a questo proposito: « *Sopra l'assorbimento dei colori di anilina per parte delle cellule di animali viventi* » del dott. G. Martinolli Behrens - Mikroscopische, 25 luglio 1888.

la colorazione del globulo non occorrono che dosi tenuissime di bleu di metilene. Si potrebbe piuttosto pensare qui ad un altro fatto; e cioè che la colorazione di questi corpuscoli non possa avvenire in circolo per la riduzione che ivi subisce il colore medesimo, e per la sua trasformazione in un *leucoprodotto*. Questa facoltà che hanno i tessuti viventi di ridurre le sostanze coloranti è propria anche del sangue.

L'avere Heidenhain, dopo le iniezioni di indigo, solfato di soda, trovato questo colore negli epitelî dei canalicoli renali e non nel glomerulo, è già indizio che nella circolazione stessa il colore subisce un'azione riduttrice per opera dello stesso sangue. Così avveniva certo pel bleu di metilene da me somministrato alle clorotiche, o meglio iniettato nei cani e nei conigli resi anemici; trasformato in circolo in un leucoprodotto, doveva poi ricomparire nelle orine come tale, per opera dell'epitelio del rene. Mi conforta a sostenere una simile ipotesi il fatto di non aver mai visto nel siero di sangue di questi animali così iniettati nessun segno di coloramento. Volendo adunque attenersi a quest'ultima idea, cioè alla trasformazione in circolo del colore in leucoprodotto, bisognerebbe pensare che la tinzione di quel globulo nel torrente sanguigno non avvenga in forza di questa azione riduttrice e che invece possa forsi in vitro pel fatto che il sangue, cavato fuori dall'organismo, debba perdere questo alto potere di energia vitale. Ciò è logico dal momento che il globulo stesso esplica in circolo assai bene tutte le sue attività e diviene invece fuori del suo ambiente un elemento fragilissimo.

Quanto dicemmo starebbe appunto contro l'ipotesi che quelle colorazioni globulari da me osservate avvenissero per un fatto di ordine vitale. Anche il tempo che occorre perchè fuori dell'organismo tale emazia si tinga, sarebbe contro a questo concetto. Già nel corso di quelle ore necessarie al coloramento devono farsi nel globulo stesso delle trasformazioni tutt'altro che favorevoli alla sua vitalità. Ed è giusto pensare che queste trasformazioni debbano farsi piuttosto nel senso della morte del globulo, e che siano necessarie perchè la tinzione avvenga: necessarie, ma non bastevoli; giacchè, se così fosse, il coloramento dovrebbe pure effettuarsi o tosto o tardi anche nei corpuscoli dei sani: ma già vedemmo che questi, anche trasformati in anella ed ombre, resistono sempre alla tinzione e rimangono incolori. Bisogna adunque convenire, come già accennai, che quei globuli degli anemici portino sin dal loro apparire nel circolo predisposizioni tali a lasciarsi tingere, in modo da differenziarsi per questo dagli altri elementi. E tutto mi porta a credere che una simile affinità pel bleu di metilene sia data dal fatto che questa specie di corpuscoli non abbiano ancora il protoplasma modificato alla guisa dei globuli adulti, non lasciandosi mai questi ultimi penetrare in nessun modo dal colore anzidetto.

Sarebbero dunque essi elementi giovanissimi o meglio immaturi venuti in circolo precocemente e prima che abbiano avuto il tempo di passare nell'organo ematopoietico per tutte quelle trasformazioni alle quali va incontro il corpuscolo rosso innanzi di divenire completo ed atto alla sua funzione.

Favorirebbe questa ipotesi il fatto che detti elementi così colorabili in azzurro sono di una povertà estrema di emoglobina. Tale scarsezza appunto può essere già un attributo della loro estrema giovinezza, caricandosi maggiormente il corpuscolo del sangue di tale sostanza solo a maturità completa. Giacchè non bisogna credere che l'emazia sin dal suo primo nascere sia tale quale la osserviamo in circolo nelle condizioni normali. Essa anche dal lato morfologico va soggetta, nell'organo ematopoietico e prima di entrare in circolazione, a cambiamenti molteplici. Nei primordi più grossa al centro, là dove esiste il nucleo, sede di tutte le attività biologiche, diviene ivi in seguito più sottile per la scomparsa del medesimo, mentre nella parte periferica si fa più spessa, in modo da assumere,

fatta adulta, l'aspetto di una lente biconcava. Nè col cessare poi delle sue manifestazioni cinetiche e colla scomparsa del nucleo si può dire che il globulo sia pervenuto al suo alto grado di differenziamento, quale lo osserviamo ordinariamente nel circolo. Fatti questi primi passi verso la maturità, gli necessita ancora una sosta nell'organo ematopoietico, onde lasciar campo al suo stroma di modificarsi totalmente. E' in questo tempo che il globulo si carica maggiormente di emoglobina, e che d'altra parte scompare forse del tutto la natura del protoplasma nucleare, tanto che cessa di avere affinità pei colori basici ed acquista l'altra delle sostanze acide.

Più di questo non sappiamo davvero come si modifichi il suo stroma per divenire adulto. Non conosciamo neppure per quale processo scompaia il nucleo, se per una specie di degenerazione grassa, ovvero per atrofia. L'avere Bizzozero visto che il nucleo del globulo, trattato con acido acetico diluito, diventa leggermente giallognolo ed acquista l'aspetto splendente dell'adipe, non è prova sufficente per farci ammettere che in natura il nucleo finisca in tal guisa. Potrebbe anche darsi che la sostanza nucleare, invece di degenerare in grasso e quindi disperdersi, rimanesse nel globulo e che, lasciata ogni parvenza di morfologia, ivi si diffondesse, ritirandosi specialmente ad ingrossare la parte periferica e subendo poi le ulteriori modificazioni.

Se questa è una ipotesi pel corpuscolo rosso, non è tuttavia un fenomeno nuovo in natura, verificandosi il fatto per certe cellule dei tessuti animali. La mia opinione è anche avvalorata dalle osservazioni fatte già dal Mondino sulla evoluzione delle emazie nel sangue dei vertebrati vivipari (1). Egli afferma di avere trovato nel globulo del sangue fetale di cavie, topi, conigli, come nel sangue di animali adulti dopo profusi salassi, questa sostanza nucleare, la quale scompare a poco a poco, risolvendosi tutta in giro ed emigrando verso la periferia. Trovò pure come le trabecole formate da questa sostanza sono sulle prime ancora tingibili; ma in seguito, a mano che l'evoluzione dell'emazia avanza, detta sostanza perde la sua fisionomia e l'affinità per i colori, come prima aveva perduto il significato del nucleo. Che il Mondino, onde pervenire alla conclusione, che pur io presentemente ho fatto, sulla scomparsa del nucleo nei corpuscoli rossi, abbia tenuto una tecnica diversa, (avendo adoperato siero di sangue addizionato a violetto di metile e a traccie di sublimato corrosivo, e rischiarato con acido acetico), poco importa. A me premeva far conoscere i suoi risultati, per dimostrare che io non ho ammesso qui tale ipotesi onde farla servire al mio scopo, dal momento che la medesima era già stata pensata da altri.

Non è quindi improbabile che ad un certo momento nel globulo stesso possa esistere questa sostanza nucleare diffusa allo stato amorfo e in parte già modificata, tanto da ritenere ancora qualcuna delle sue primitive proprietà, quella cioè di tingersi a fresco col bleu di metilene, quale colore di natura basica.

Ma il fatto si verifica solo al contatto del colore a fresco. Vedemmo già come fissando il globulo cogli ordinari liquidi, ovvero essiccandolo, questa proprietà scompare, forse per un ulteriore mutamento provocato in quel protoplasma dagli stessi agenti fissatori. Questo mio genere di colorazione a fresco costituirebbe adunque un mezzo assai più delicato per isvelare certi stadi intermedi ed ancora immaturi del protoplasma globulare, i quali non risultano in niun modo dalle colorazioni a secco. Queste ultime non rivelano che gli stadi estremi della vita del corpuscolo, quello cioè allo stato nucleato insieme alle varie fasi

---

(1) *Studi sul sangue.* Rendiconti della Accad. dei Lincei. — *La produzione delle piastrine e la evoluzione delle emazie nel sangue dei vertebrati vivipari.* Note del professore Casimiro Mondino, anno 1888.

delle mitosi e l'altro della maturità completa. Per le ragioni anzi dette, ritengo che quei corpuscoli che si tingono col bleu di metilene, siano elementi non ancora completamente involuti e maturi.

Il pensiero sarebbe anche confortato dal fatto che il bleu di metilene ha un eccellente potere tintorio per i nuclei e per i protoplasmi giovani. Ho ripetuto queste colorazioni a fresco pel midollo delle ossa di animali, ed ho visto che i nuclei dei corpuscoli rossi si tingono di questo colore. Devo confessare però che la tinta non risulta propriamente identica; mentre quelle specie di globuli da me osservate in circolo assumono col bleu di metilene una bella colorazione azzurra, i nuclei invece prendono una tinta tra il celeste e il verde chiaro. Ciò potrebbe stare in rapporto colla natura un po' diversa che ha il protoplasma del nucleo propriamente detto. Infatti, io non ho mai affermato che quei globuli che si tingono così in azzurro siano dei veri globuli nucleati o forme in cariocinesi; credo invece che rappresentino elementi intermedi a protoplasma portante ancora qualche proprietà del nucleo, però di già assai modificato.

E questa potrebbe essere la ragione di quella diversità nel tono di tinta da me rilevata.

Confesso però che se per provare la giovinezza e l'immaturità di tali globuli, io mi fossi basato su questa possibile qualità del bleu di metilene, avrei dato alla mia ipotesi un appoggio troppo debole. Invece l'ho confortata con esperienze di maggior valore, e sopratutto con fatti presi dal campo della Clinica. A dir vero, nell'interpretazione di queste forme l'esperimento mi è stato di un aiuto straordinario, giacchè io le ho potute riprodurre a mio piacere nel sangue in via di riparazione, dopo profusi e ripetuti salassi o dopo forti emolisi.

Ognuno ben sa come l'organismo compensi in modo rapido anche sottrazioni sanguigne di un certo momento. La massa del sangue nel torrente circolatorio ben presto si ripristina, anzi tutto nella sua parte liquida, indi nella sua parte corpuscolare. Gli organi formatori del sangue ricevono come uno stimolo da queste sottrazioni, ed entrano in maggior attività. Quelle porzioni di midollo che, nelle condizioni ordinarie, bastano a supplire le comuni perdite giornaliere, aumentano la loro produzione e le forme mitotiche, e le altri parti che sono inerti e allo stato adiposo si trasformano da gialle in rosse ed entrano in attiva fase ematopoietica. E così i globuli perduti vengono sostituiti da elementi giovani, tanto che, ripetendosi le perdite, si può rinnovare in breve tempo tutta intera la massa sanguigna. Questo della rigenerazione del sangue con elementi nuovi dopo i salassi, è un fatto così assodato che non ammette ulteriore discussione. Ebbene, fu sempre in queste rinnovazioni tumultuose che mi fu dato osservare la comparsa di questi globuli tingibili a fresco col bleu di metilene.

La presenza loro nel sangue in simili circostanze si accorda benissimo coll'ipotesi della loro giovinezza. Le mie esperienze furono eseguite su cani e conigli che tenni un lungo tempo in osservazione, saggiando loro quotidianamente il sangue col mio liquido, prima di praticare i salassi. Nelle condizioni ordinarie è dato vedere qualche volta, così negli animali come nell'uomo, qualche globulo tingibile, tanto parzialmente che totalmente, col bleu di metilene. Anzi la loro frequenza è in rapporto colla formazione più o meno rapida dei globuli sanguigni, ed a questo proposito nei cani e nei conigli, dove l'ematopoiesi si effettua con maggiore celerità e copia che non nell'uomo medesimo, qualche forma così colorabile si riscontra più facilmente. Tuttavia la loro presenza in circostanze normali costituisce l'eccezione. Esse invece appariscono più numerose dopo i primi salassi e divengono sempre più frequenti a mano che le sottrazioni sanguigne si ripetano ed i globuli in circolo tentino salire. Le grafiche 1ª e 2ª rappresentano il modo di comportarsi di questi elementi nel sangue di cane e di coniglio ripetutamente salassati. Si vedono queste forme crescere sempre più

coll'aggravarsi dell'anemia. Nella grafica 1ª si ha la curva del sangue di un cane sottoposto nel periodo di 17 giorni a sei abbondanti salassi. In questa esperienza potei osservare dei globuli colorabili già nelle ultime porzioni di sangue del primo salasso. Dopo il secondo si fecero più spesse, tanto che dopo il quarto questi raggiunsero il 6 per cento, numero che salì al 15 per cento dopo il sesto salasso. Dette forme comparivano per lo più il giorno dopo la sottrazione sanguigna, quando cioè incominciava ad effettuarsi la riproduzione del sangue; rimanevano per qualche giorno, fino a che, raggiunto il sangue di nuovo un certo grado di condensazione, scomparivano del tutto. Nel cane in esperimento, dopo l'ultimo salasso rimasero per quattro giorni nella quantità del 15 %, incominciarono poi a diminuire tanto che dopo nove giorni la cifra era scesa all'1 $^1/_2$ %. Quindi scomparvero del tutto, mentre il sangue, migliorato già nella sua crasi, seguitò il suo corso ascendente, tanto che in circa un mese dopo raggiunse di nuovo 100 di emoglobina e 6,510,000 globuli per mmc. Non meno eloquenti furono i risultati ottenuti sui conigli. Aggiungerò solo che in questi animali la riproduzione del sangue si effettua in modo assai più rapido e tumultuoso, essendo gli organi ematopoietici assai più sensibili che quelli dei cani e maggiormente stimolabili. Nella grafica 2ª si vede, come dopo ciascun salasso, il numero dei globuli colorabili in azzurro cresce con una certa intensità, tanto da raggiungere dopo il quinto salasso la cifra non indifferente del 55 %. Una considerazione speciale merita pertanto il modo di comportarsi delle forme totalmente colorabili di fronte a quelle tingibili solo parzialmente. Dicemmo già come pel sangue degli anemici gravi queste due specie di globuli possono alternarsi, o trovarsi contemporaneamente con prevalenza dell'una o dell'altra specie. Lo stesso fatto accade pure nel sangue degli animali salassati. In generale però prime a comparire sono le forme che si colorano parzialmente. Notisi peraltro che dopo i salassi, specialmente se ripetuti, il sangue muta nel suo aspetto, facendo vedere molti globuli più pallidi e a grandezza superiore alla norma, tanto da assomigliarsi a veri macrociti. Ebbene sono per lo più questi elementi a diametro grande e pallidi che rimangono in parte colorati col bleu di metilene, presentando nel loro corpo, o al centro, o alla periferia, le più strane figure azzurre. A mano però che i salassi si ripetono e le condizioni anemiche del sangue si fanno più gravi, incominciano a comparire globuli a forme irregolari e a diametro molto più piccolo, e che si tingono invece totalmente in turchino. Gli elementi che si colorano solo in parte, compariscono già colle modificazioni determinate dai primi salassi. Starebbero perciò ad indicare mutamenti iniziali della massa sanguigna e assai più leggeri di quelli che avvengono allorchè si mostrano in circolo i globuli totalmente colorabili. I primi infatti sarebbero elementi maggiormente avviati alla maturità, non ritenendo che pochi residui di protoplasma giovane e ancora suscettibile di tingersi col bleu di metilene, laddove i secondi, avendo diffusa ovunque quella specie di sostanza nucleare non involuta completamente, tanto da rimanere così colorati del tutto, rappresenterebbero globuli ad uno stadio assai meno avanzato e maturo, e meno capaci alla funzione cui sono deputati. La divisione tra le due forme corrisponde anche bene ai gradi diversi di anemia che si osservano in Clinica. Gli anemici che nel loro sangue hanno globuli solo tingibili in parte, si trovano sempre ad uno stato meno avanzato di anemia di quelli che presentano emazie colorabili totalmente. Anzi non è raro il poter osservare nelle varie oscillazioni del sangue anemico il passaggio di una di queste fasi all'altra: in ogni modo i globuli del tutto colorabili si trovano con maggior frequenza e numero nelle circostanze in cui il sangue medesimo tocca i punti più bassi del suo impoverimento. La comparsa delle forme tingibili solo parzialmente nel corso di una anemia lieve può già essere foriera di un aggravamento della stessa, come la sostituzione alle

altre colorabili in totalità, è indizio quasi certo che le condizioni di quel sangue volgono verso un graduale miglioramento. Tutto questo non devesi però intendere in senso troppo assoluto. Già dissi come entrambe le forme possono trovarsi contemporaneamente. La prevalenza or dell'una or dell'altra è in rapporto, più che colla natura della malattia, collo stato degli organi ematopoietici. A questo proposito vi possono essere delle differenze fra diversi individui. Certo che queste sono notevoli pei mammiferi e sopratutto tra i cani e i conigli. Mentre il sangue del cane resiste più a lungo ai salassi, e reagisce solo con elementi parzialmente tingibili, tanto che per avere emazie totalmente colorate bisogna spingere molto le sottrazioni sanguigne e ripeterle un numero grande di volte, e a intervalli piuttosto brevi; il sangue del coniglio invece cede ben presto, dando anche dopo le prime sottrazioni sanguigne globuli totalmente tingibili in turchino. E questo avviene perchè il coniglio è certo un animale assai più delicato del cane, e perchè i suoi organi ematopoietici rispondono alle gravi perdite sanguigne in modo assai più tumultuoso. Gli stessi risultati che coi salassi io li ho avuti provocando forti emolisi con iniezioni di pirodina, come si può osservare nella grafica 3ª. Anzi con questo metodo, avendo potuto ottenere perdite di sangue più estese e durature, il numero delle forme colorabili raggiunse il 66 °/₀ degli elementi circolanti. Coincidendo in tutti i modi queste forme colorabili in azzurro colle affrettate rigenerazioni del sangue anche dopo le distruzioni estese per emolitici, conviene anche qui ritenerle per elementi di neoformazione e giovanissimi.

Queste prove adunque sono una buona conferma alla ipotesi anzidetta.

Non nascondo tuttavia che anche sul fatto di queste sottrazioni sanguigne si potrebbe avanzare qualche obbiezione. Mi si potrebbe osservare che io non ho tenuto conto delle profonde modificazioni che avvengono nelle crasi sanguigne, ad esempio dopo profusi salassi. È vero che nelle emorragie il sangue si rinnova con elementi giovani; ma è pur vero che anche il plasma muta rapidamente sotto molteplici rapporti. Anzi tutto entra in circolo liquido dei parenchimi con nuovi sali e prodotti acidi della disassimilazione dei tessuti, tanto che il siero sanguigno, oltre che mutare nell'isotonia, diminuisce di alcalescenza. Già il globulo rosso per questo può risentirne. In verità gli scambi fra plasma sanguigno e globuli sono più intimi di quello che non crediamo. Si sa persino che i corpuscoli possono cedere acqua al plasma, quando esso ne abbia perduto. L'inacidimento del sangue, che avviene per l'entrata rapida in circolo dei prodotti acidi col liquido dei tessuti stessi, non può rimanere senza effetto sulla costituzione e resistenza delle emazie. Queste in tali circostanze si trovano costrette a cedere al plasma i loro equivalenti alcalini, tanto da rimanere per questo già modificate e più deboli.

Ciò non è una semplice congettura, ma è un fatto assodato. Anzi l'HAMBURGER osservò che sotto l'azione degli acidi i corpuscoli cedono al siero non solo gli alcali, ma anche gli altri componenti. COHNSTEIN pure, facendo passare una corrente di acido carbonico nel sangue defibrinato di cane, trovò che l'alcalinità cresceva, perchè venivano sottratti gli alcali dei globuli stessi. Certo che le perdite fatte dalle emazie dei loro alcali e componenti non torna che a detrimento della loro costituzione ed energia. I dottori VIOLA e JONA (1), saggindo in tali circostanze l'isotonia dei corpuscoli, ebbero a constatare una diminuzione della loro resistenza minima e media.

Perchè dunque non pensare che quei globuli che si tingono in *bleu* dopo i salassi, piuttosto che elementi in via di formazione non siano piuttosto emazie

(1) G. VIOLA e G. JONA. *Ricerche sperimentali sopra alcune alterazioni del sangue dopo il salasso.* Archivio delle Scienze mediche, vol. XIX, n. 7.

rese vecchie e divenute fragili dalla perdita di qualche loro componente? L'obbiezione apparisce di così grave momento da non doverla lasciare senza risposta. Facciamo quindi un po' più di luce sui fatti che accadono nel sangue dopo le sottrazioni sanguigne.

Anzi tutto l' invasione nel torrente circolatorio del liquido dei parenchimi non è così temibile, poichè fra questo e il sangue non c'è poi un abisso.

Percorrendo e bagnando il plasma sanguigno tutti i tessuti, deve di necessità ritenere già un po' della natura di quei succhi onde i medesimi sono impregnati. Circa i sali la differenza dovrebbe essere nulla, trovandosi nelle identiche condizioni tanto nei tessuti che nel plasma, come fanno fede le analisi della linfa e le osservazioni di Bizzozero e Sanquirico, per le quali si viene a conoscere che il quantitativo dei corpi inorganici non aumenta nel sangue dopo i salassi. Qualche varietà vi potrà essere pei prodotti acidi: formandosi infatti questi nei tessuti per i processi di disassimilazione, se entrano nell' unità di tempo in maggior quantità in circolo possono pel momento influire sul plasma sanguigno. Sappiamo invero che dopo profusi salassi, l'alcalescenza di questo si abbassa rapidamente. Ciò però sta entro certi limiti, e dura un periodo di tempo non lungo, perchè tutto ben presto si ripristina in grazie ai poteri regolatori dell'organismo. Quest'ultimo fatto avrebbe nel mio caso tanto maggior valore in quanto che ho in massima parte praticate le esperienze sui cani tenuti a prevalente dieta carnea. Secondo Salkowski e Walter i carnivori avrebbero anche maggiore la facoltà di regolare l'alcalinità dei tessuti, tanto che anche per questo meccanismo l'acidità del sangue dopo i salassi sarebbe resa più lieve, sebbene con sicurezza esperienze ulteriori abbiano dimostrato che un simile potere regolatore possa estendersi anche agli erbivori. In tutti i casi adunque l'alcalinità del sangue, per un istante abbassata, risale con prestezza, tanto da ritornare in poche ore alla norma, come fu anche di recente provato dalle ricerche di Jona e Viola (1).

Questo dimostra che far cambiare al plasma del sangue la propria natura e fisionomia è una cosa quasi impossibile.

Il ritenere pertanto che questo in date circostanze possa diventare permanentemente così diverso dall' ambiente ove scorre, da essere già di per sè la causa di molte malattie, risente tanto dell'artificioso e del fantastico, che ripugna ai più elementari canoni della fisiologia.

I globuli sanguigni rimasti dopo i salassi non potevano quindi risentire a lungo delle mutate condizioni avvenute nel torrente circolatorio. Infatti anche Jona e Viola trovarono che quella diminuzione di resistenza, che avveniva dopo il salasso, risaliva già rapidamente col ritornare alla norma dell'alcalinità; e tutto nel periodo di sei o sette ore, o poco più. Ora le mie forme colorabili in azzurro non coincidevano con questo tempo: esse si trovavano per lo più il giorno dopo la sottrazione sanguigna, quando già l'alcalinità del sangue era risalita e gli organi ematopeietici erano intesi a riparare attivamente le perdite dei corpuscoli. E' logico quindi ritenere questi globuli così colorabili non già emazie alterate dall'azione del salasso, ma quali elementi in via di evoluzione, e capitati in circolo, pei bisogni dell'organismo, prima che abbiano avuto il tempo di completarsi nei loro luoghi di produzione.

La principale prova sta nel reperto anatomico, e cioè l'aver trovato questi globuli anche in condizioni normali nel midollo delle ossa e quando non apparivano nel sangue circolante, e l'aver visto i medesimi aumentare nel midollo stesso delle ossa di animali salassati, alla stessa guisa che aumentano i corpuscoli nucleati e le forme mitotiche. Tanto che devesi pensare non essere questi

(1) Loc. cit.

globuli che elementi di passaggio, rappresentanti perciò uno stadio intermedio tra la fase nucleata e quella della completa maturità. Ho già detto che le forme che mi si colorano completamente col *bleu* di metilene, sono per lo più microciti. Ora in qual modo conciliare l'ipotesi della giovinezza di simili elementi colle idee del MONDINO e di altri che ritengono appunto i microciti quali emazie vecchie?

Il MONDINO (1) in ispecie poggia questa sua opinione su due fatti: sulla loro colorazione intensa in emoglobina, e sulla picciolezza del diametro. Ragione quest'ultima che non è per nulla sufficiente. E' vero che il globulo carico di emoglobina deve considerarsi adulto e piuttosto vecchio, e che l'intensità del colore è un eccellente criterio per giudicare della sua maggiore o minore giovinezza. Non bisogna tuttavia fidarsi troppo anche di questo dato e giudicare l'elemento sanguigno in circolo dall'aspetto che egli assume *in vitro*. Ivi si producono tutte quelle alterazioni artificiali che sono già note agli ematologi, e che non devono ritenersi punto per forme morbose o anormali. Fra queste alterazioni ve ne ha una che l'HAYEM (2) chiama *état vesiculeux*, alterazione del resto che fu descritta già prima di lui da MASIUS e VAN LAIR (3). Ciò accade, perchè, cavato fuori dal suo ambiente, il globulo può retrarsi su sè stesso, perdere la forma discoide e biconcava, per assumere la forma sferica o globosa. E' naturale allora che, rimpicciolendosi di diametro, aumenti di spessore e che la emoglobina ridotta in più breve spazio debba farsi di un colore molto più accentuato. Se a questi vuole alludere il MONDINO, io convengo con lui. Infatti, detti microciti sono più colorati di un'emazia normale, ed è probabile, come egli afferma, che siano resistentissimi all'azione dell'acido acetico. Ma non è escluso per questo che non vi possa essere un'altra qualità di microciti a scarsa emoglobina e a protoplasma immaturo o giovanissimo.

La cosa meglio si chiarirà descrivendo per ordine i mutamenti morfologici che avvengono nei globuli del sangue a mano che i salassi si ripetono. Dopo le prime sottrazioni sanguigne i globuli che appariscono nel torrente circolatorio sono più pallidi.

Questa povertà di emoglobina è già una prima modificazione che subisce l'emazia, e sta a denotare la giovinezza dell'elemento e la sua lieve precocità; infatti se il vuoto lasciato dal sangue uscito non l'avesse fatto partire subito dall'organo ematopoietico e richiamato un po' in fretta in circolo, detto globulo avrebbe avuto il tempo di caricarsi maggiormente della materia colorante.

Ripetendo i salassi, la seconda modificazione è data dalla comparsa di macrociti pallidi, che stanno a denotare elementi ancor più giovani. Sono questi che fanno vedere quelle colorazioni parziali al *bleu* di metilene, portando nel loro corpo residui di protoplasma ancor tingibile. Col progredire delle sottrazioni sanguigne entrano in campo elementi in *poichilocitosi*. E' già questo, per me, un segno che l'organo ematopoietico ha esaurito i suoi elementi vicino alla maturità, e che mette in circolo un materiale a protoplasma ancor più giovane e globuli in via di formazione.

Vengono in ultimo le forme piccole, i microciti a protoplasma pallidissimo, a forma globosa e rigonfiata. Essi compaiono quando il sangue è quasi ridotto all'estrema sua povertà, e l'organo ematopoietico tocca il massimo della sua stanchezza. Sono queste che, più assai delle forme di poichilocitosi, hanno ancora il protoplasma così immaturo da tingersi totalmente ed intensamente col *bleu* di metilene.

(1) Loc. cit.
(2) HAYEM. *Du sang et de ses altérations anatomiques*. Paris, 1889, pag. 66.
(3) MASIUS et VAN LAIR. *De la microcythemie*. Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique, pag. 515, 1896.

Tutte queste varie forme di globuli che si vedono venire in circolo mano mano che i salassi si moltiplicano, possono anche tutte esistere contemporaneamente nel sangue.

Riguardo poi ai poichilociti e ai microciti, anche in questi casi è bene osservare che è probabile non si trovino proprio come tali in circolo, ma che così si trasformino a contatto dell'ambiente esterno.

Potrebbe certo quell'elemento che fuori diventa microcito e poichilocito, avere già in circolo una nuova forma o un diametro diverso. La causa pertanto di questi mutamenti fuori della circolazione deve risiedere in una maggiore irritabilità del loro protoplasma non ancora modificato, irritabilità che è propria di ogni giovane cellula, e che devono perdere i globuli fatti adulti e completi. Anche una simile proprietà parla per la imperfetta evoluzione e maturità di questi elementi. Non conosciamo però per quali intime modificazioni quel protoplasma giovane debba fuori dell'organismo foggiarsi a quella guisa ed assumere la forma di poichilocito o microcito.

Jaksch, Maragliano, Castellino hanno creduto trovare la ragione di queste alterazioni di forma; essi ritengono, ad esempio, la poichilocitosi provenga da una *contrattilità* morbosa del protoplasma. Sia pure; le parole possono essere di grande effetto, e riempire di molto suono l'orecchio, ma non giungono per questo a colmare meglio la lacuna della nostra ignoranza.

(Continua)

II.

Clinica Medica Generale di Padova
diretta dal prof. **A. De-Giovanni**

RICERCHE INTORNO ALL'EZIOLOGIA DELLA CIRROSI EPATICA
in Padova e in Venezia

STUDI STATISTICI E INDAGINI

[**616.36**]

DEL

Dott. GIACINTO VIOLA, aiuto

Parte I.

Frequenza della cirrosi in Padova e in Venezia.

Durante il triennio 1894-96 in cui ebbi la fortuna di prestare l'opera mia come aiuto nell'istituto di anatomia patologica di questa Università, la mia attenzione fu richiamata sulla grande rarità colla quale si presentava al tavolo anatomico la *cirrosi atrofica di* Laennec. Desideroso di fare qualche ricerca statistica in proposito, ottenni dalla cortesia del prof. Bonome, e mi è grato il ringraziarnelo, il permesso di consultare la ricca e preziosa collezione di reperti necroscopici, depositata nell'archivio dell'istituto.

Durante i sette anni che vanno dal 1890 a tutto l'anno 1896 si eseguirono nell'istituto le sezioni comprese tra i n. 6334 e 7861: e nei primi sei mesi dell'anno corrente si raggiunse il n. 8000.

Si tratta adunque di 1665 cadaveri sezionati. Siccome durante il periodo delle vacanze autunnali, essendo assente il personale dell'istituto, le sezioni non vengono regolarmente registrate, il numero delle regolarmente registrate rimane ridotto a 1600.

Io ho due volte attentamente trascorso i reperti necroscopici del fegato in ogni singola sezione, e tenuto nota di ogni reperto nel quale fosse cenno di una qualsiasi proliferazione interstiziale dell'organo anche leggerissima, di importanza affatto secondaria, affinchè non mi sfuggissero neppure gli stadi iniziali di qualche eventuale cirrosi di Laennec in evoluzione.

Non posso sottoporre, qui trascrivendoli come vorrei, all'imparziale giudizio del lettore i reperti dei 22 casi nei quali è parola di un'epatite interstiziale, e che pur tuttavia io ho creduto di escludere sicuramente dal novero delle cirrosi atrofiche di Laennec, anche come stadio iniziale. Poichè tre volte evidentemente trattavasi di epatite monolobulare ipertrofica biliare (Hanot) (n. 14/6568, 6/7092, 247/7778); tre volte di atrofia avanzata del viscere, per restringimento od occlusione della porta, associata

o no ad iniziale stato granuloso (n. 22|7108, 31|717, 31/6821); una volta il reperto nella sua brevità corrisponde abbastanza esattamente a quello della cirrosi ipertrofica monolobulare malarica, come appunto l'eziologia conferma (n. 70/6745); cinque volte un leggiero stato granuloso è associato alla stasi cronica del viscere (n. 192/6524, 91/6644 164/7250, 64|7872, 78|7886); due volte si trova un'iniziale proliferazione interstiziale compagna della forte arteriosclerosi generale e della cachessia cancerigna (n. 32/6586 839/7079). Finalmente nei n. 208/7293, 288|7374, 7|7385, 21|7399, 54|7432, 165/7544, 170/7705, 183/7718 evidentemente si tratta di quel lieve grado di cirrosi, più o meno associata alla degenerazione grassa del parenchima che facilmente accompagna la tubercolosi cronica, e che fu dagli autori francesi specialmente descritta sotto il nome di « Cirrosi ipertrofica grassosa ». HUTINEL (1) e SABOURIN (2) ne rilevarono pei primi il rapporto colla tubercolosi, LAUTH (3) e GILBERT e HANOT (4) meglio ne studiarono il nesso eziologico colle tossine tubercolari, escludendo la necessità del concomitante alcoolismo nella loro produzione.

Esclusi adunque questi ventidue reperti dal novero delle cirrosi di Laennec, anche come stato iniziale, non furono sezionati durante questi sette anni e mezzo, sopra 1600 necroscopie registrate, che *quattro* casi di epatite intertiziale, dalla descrizione anatomica dei quali risulti trattarsi di cirrosi atrofica volgare.

Si tratta adunque di una percentuale molto bassa di 2.5 °|₀₀, il che equivale ad un caso di cirrosi sopra quattrocento sezioni.

Ma ciò che è anche più interessante, per far risaltare la poca importanza che ha nella morbilità di questa regione la cirrosi, si è il prendere in considerazione singolarmente ognuno di questi quattro casi.

Dei quali ecco appunto i reperti corrispondenti:

N. 8|6562, sez. li 5 XII 1890. *Marconato Giuseppe*, 36 anni, di Torreglia. « Fegato piccolo, al taglio molto consistente, *margini arrotondati:* glissoniana ispessita. L'organo è anemico: offre l'aspetto di noce moscata ». Milza ingrandita; polpa spappolabile e fluente. Ascite 10 litri.

N. 46|6599, sez. li 27 I 1891. *Marchetta Marino*, 59 anni, di Saonara, contadino. « Il fegato ridotto di volume e peso: alla superficie è granuloso: la glissoniana qua e là opacata, specie nell'ala sinistra: le dimensioni sono le seguenti: *diam. trasv. mm. 199., ant. post. 118, verticale 59.* Sulla superficie di sezione, in vece degli acini, isole di parenchima, risultanti dall'aggregato di più lobuli, divise da gettate di connettivo, per cui si ha la forma di cirrosi plurilobulare ». Milza: tumore discreto, color feccia di vino. Ascite.

N. 26|6866, sez. li 12 XI 1892. *Fioretto Pasqua*, 57 anni, di Padova. « Fegato *piuttosto piccolo* (25 × 14), consistente al taglio. Presenta gli acini rilevati e sporgenti: qua e là dei gruppi di acini riuniti: il periepate è ispessito e cosparso di tubercoli ». Tubercoli sul peritoneo e sulla pleura. Versamento ascitico: 5 litri, e pleurico bilaterale. Milza molto aumentata di volume con grosse trabecole.

N. 178/771, 3sez. li 3 IV 1896. *Cavallero Giuseppe.* « Cirrosi del fegato di Laennec, notevole ispessimento della glissoniana, poco *ridotto di volume, superficie naturale, granulazioni non grosse e poco rilevante superficie quasi liscia. I margini non taglienti nè atrofizzati* ». Milza: tumore acuto sopra tumore cronico accompagnante la cirrosi. *Manca l'ascite.* Erisipela della faccia, nefrite acuta, parenchimatosa ».

È ben lungi il fegato in questi reperti dal presentare il quadro della grave sclerosi interstiziale, coll'atrofia della metà e anche dei due terzi del viscere, coi bordi assottigliati e quasi privi di parenchima, membranacei; colla superfi-

(1) HUTINEL. - France médicale, n. 30, 37, 1881.
(2) SABOURIN - Archives de Physiologie, pag. 584, 1881.
(3) LAUTH - Thèse, Paris 1884.
(4) HANOT et GILBERT - Arch. générales de méd. nov. 1889, pag. 53.

cie fortemente bernoccoluta, intersecata da larghi tratti connettivali; con tutto il lobo sinistro talvolta ridotto un blocco di connettivo, quasi privo di ogni traccia di parenchima glandulare. Potrei facilmente estrarre dai protocolli delle sale anatomiche di Venezia dozzine di casi consimili: non lo faccio per amor di brevità. Negli esempi surriferiti le granulazioni sono in vece generalmente poco accentuate, la superficie naturale quasi liscia, e il volume poco ridotto, poichè nel caso più grave non lo era neppure di un terzo. Bisogna adunque riconoscere che, come lesione anatomica, l'organo non si presenta mai gravemente leso, e la cirrosi, anche nei casi mortali, è generalmente leggiera. Frattanto in due di questi quattro casi la morte molto probabilmente fu causata dalle complicazioni della erisipela con nefrite parenchimatosa acuta (178/7713) e dalla tubercolosi miliare subacuta delle pleure e del peritoneo (26/6866).

Partendo da queste osservazioni anatomiche, che mi avevano ben convinto della poca importanza della cirrosi in questa regione, io mi sono accinto alle ricerche che sto per esporre, non tanto per rilevare il fatto in sè stesso, quanto sospintovi dalla speranza di trarne qualche utile corollario intorno all'eziologia. Altre considerazioni in fatti mi confortavano.

Nella vicina *Venezia*, da informazioni prese verbalmente presso i medici colà esercenti, mi risultava essere la cirrosi epatica invece assai frequente. Ora a me parve alla ricerca eziologica occasione assai favorevole questa, che in due città vicinissime, vale a dire sotto molti punti di vista in quasi identiche condizioni, emergesse una così spiccata diversità nella frequenza di una tal malattia. Ed ho tentato dal contrasto dei fatti di farne emergere le cause.

I malati che affluiscono agli ospedali di *Padova* e *Venezia* provengono in gran parte dalla città, in parte minore dalle campagne e provincie vicine, senza limitazione di territorio, poichè i Comuni rimborsano alle amministrazioni ospitaliere la retta giornaliera dei loro infermi poveri.

Io ho limitato lo spoglio dei registri nosologici alle divisioni mediche maschili, appunto per la preponderanza estrema dell'alcoolismo e della cirrosi nell'uomo: ho sperato così di dare un maggior risalto al confronto delle cifre, evitando, coll'esclusione delle divisioni femminili, l'ingombro dei numeri, che avrebbero confusa anzichè chiarita l'osservazione. Ho naturalmente tenuto conto della patria e domicilio di ogni entrato, desiderando di stabilire la percentuale dei cirrotici solo sopra la *totalità* dei malati che ogni singola città fa affluire all'ospedale, onde poter poi facilitare, circoscrivendola appunto entro la cerchia delle due città, la ricerca eziologica. Ho potuto così escludere quelli che affluiscono dalle regioni vicine, che sono malati naturalmente *scelti* dai singoli Comuni, epperò presentano alterato il rapporto di frequenza delle forme morbose, completamente. Per Padova ho avuto cura di includere nelle statistiche il risultato dello spoglio dei registri della Clinica medica, la quale prende il suo materiale quasi esclusivamente dalle sale ospitaliere. Ora, siccome essa fa appunto una *scelta* di casi, potrebbe contribuire, non calcolata, ad alterare sensibilmente i rapporti percentuali stabiliti esclusivamente sulle sale ospitaliere.

QUADRO I (PADOVA).
Infermi entrati nelle sale mediche maschili 1890-96.

ANNO E SALE		ENTRATI	NATI e dimoranti in Padova	PADOVANI mancanti di diagnosi
1890	I piano. . . .	582	416	0
	II piano. . . .	334	221	1
	clinica medica .	79	31	0
1891	I piano. . . .	563	348	15
	II piano. . . .	391	257	30
	clinica medica .	65	23	0
1892	I piano. . . .	595	427	5
	II piano. . . .	353	218	27
	clinica medica .	29	10	0
1893	I piano. . . .	474	331	0
	II piano. . . .	310	192	10
	clinica medica .	83	35	0
1894	I piano. . . .	508	365	2
	II piano. . . .	325	252	7
	clinica medica .	71	26	0
1895	I piano. . . .	646	392	3
	II piano. . . .	371	257	55
	clinica medica .	66	32	0
1896	I piano. . . .	552	368	32
	II piano. . . .	375	242	35
	clinica medica. .	66	27	0
	SOMMA. . .	6638	4580	222

QUADRO II (VENEZIA) (1).
Infermi entrati nella 1ª sala medica maschile 1890-95.

ANNO	ENTRATI	NATI e dimoranti in Venezia	VENEZIANI mancanti di diagnosi
1890	1490	928	80
1891	1528	1000	68
1892	1632	1111	61
1893	1100	557	196
1894	1461	1063	48
1895	1393	885	75
SOMMA. . .	8604	5544	528

Nella compilazione di queste cifre si cade facilmente in più di una causa di errore. Innanzi tutto vengono esclusi dal computo degli infermi padovani e veneziani, quelli che non nacquero ma pure dimorano da molti anni nelle rispettive città, fanno parte della popolazione stabile, quella che subisce appunto l'*ambiente* di cui mi occupo nelle presenti ricerche. Tuttavia il seguente specchietto farà vedere come la causa di errore sia necessariamente assai lieve.

QUADRO III (PADOVA).

1ª Divisione medica maschile.

ANNO	ENTRATI	NATI in Padova	DIMORANTI in Padova	NATI e dimoranti in Padova
1894.	325	255	256	252
1895. , . . .	371	260	259	257
1896.	375	245	245	242
SOMMA. . .	1071	780	760	751

Effettivamente durante tre anni non vi è dunque, tra infermi calcolati come *dimoranti* in Padova e quelli calcolati come *nati e dimoranti*, che una differenza di *nove* individui in più per i primi.

Ma v'ha una seconda obiezione: non tutti gli entrati ebbero ugualmente scritta nei registri nosologici la loro diagnosi. E' necessario adunque dalla somma degli entrati sottrarre quelli che sono mancanti di diagnosi. Siccome intanto somma importanza hanno per me le percentuali fatte sulla popolazione stabile delle due città, così ho tenuto conto esclusivamente dei mancanti di diagnosi nati e dimoranti in Padova e Venezia. Le cifre sono esposte nei quadri I. e II. (ultima colonna). Sottraendo adunque dal numero degli entrati padovani e veneziani, il numero dei non diagnosticati si ha:

Padovani entrati e diagnosticati 1890-96: 4358
Veneziani » » » 1890-95: 5016

Parrebbe dunque che la percentuale dei cirrotici, calcolata su queste cifre dovesse finalmente corrispondere abbastanza al vero. E tuttavia non è così. Rimanendo le statistiche costruite non più sugli *entrati* ma sui *diagnosticati*, noi ignoriamo quanta parte abbia avuto sia l'impossibilità di fare una diagnosi, sia la trascuranza del registrante, nell'alterare quel « naturale rapporto » che noi appunto cerchiamo di stabilire. In fatti per la difficoltà della diagnosi, difficilmente sarà rimasta esclusa qualche cirrosi dalla registrazione, per esser raramente questa malattia indiagnosticabile. D'altra parte noi non sappiamo se eventualmente tutto un gruppo di cirrotici sia rimasto nella penna di qualche registrante distratto!

Altra causa di errore è quella delle epidemie, che aumentando notevolmente il contingente ospitaliero, spostano, abbassandole, le percentuali calcolate appunto sopra gli entrati e diagnosticati: ora dette percentuali si intendono espressione della « mortalità normale » della popolazione.

Non è il caso di contemplare questa causa di errore per Padova, che du-

rante i sette anni 1890-96 è rimasta immune da gravi epidemie. Non così Venezia, che ebbe a subire tre gravi epidemie influenzali:

Epidemia	gennaio	1890:	entrarono	nella	I. div.	med.	maschi	111	casi	di	influenza
»	»	1892:	»	»	»	»	»	133	»	»	»
»	»	1894:	»	»	»	»	»	97	»	»	»
»	febbraio	1894:	»	»	»	»	»	22	»	»	»
			Somma dei casi d'influenza					363			

La cifra è ancora inferiore al vero, poichè non sono calcolati i numerosi casi di broncopolmoniti e polmonite fibrinosa spesseggianti in coincidenza colle epidemie influenzali, ed evidentemente in dipendenza di esse. Ad ogni modo sottraendo questi 363 casi dagli entrati Veneziani, si ha:

Veneziani entrati e diagnosticati 1890-95: 4653.

Ma io non ho ancora finito coll'enumerazione delle cause di errore; rimane forse la più grave, ed è la seguente:

Alcuni malati cronici, ed altri di malattie acute recidivanti, fanno più di una volta, nello stesso mese, nello stesso anno, nel corso di qualche anno, ritorno all'ospedale. Ciò che di essi avviene, è avvenuto appunto di qualche cirrotico, che, prossimo alla morte, comincia a diventare un inquilino abituale dell'ospedale, facendovi taluno ritorno ben quattro volte nel corso di pochi mesi. Io non avrei potuto calcolare per quattro questo singolo individuo, nel far la somma annuale dei cirrotici entrati. E in fatti io l'ho calcolato per uno: se non che, per l'appunto, uguale misura non mi è stato possibile, ognuno lo comprende, adottare per tutti gli altri infermi, epperò sono dovuto cadere irrimediabilmente in una causa di errore, che potrebbe essere anche abbastanza rilevante.

Dovrei ancora avvertire che, non essendo nei registri nosologici dell'ospedale di Venezia, scritta la patria e il domicilio, ho dovuto calcolare il numero dei Veneziani dalle tabelle cubiculari (storie), le quali, benchè conservate in perfetto ordine, potevano pur tuttavia non essere al completo.

Io credo di avere con ciò finito di esporre veramente tutte le sorgenti di errore. Se in questa noiosa enumerazione, l'attenzione del lettore mi ha seguito, lo avrà forse sorpreso il fatto che nella valutazione del percentuale di una forma morbosa in un ospedale, la semplicità apparente del calcolo possa esser turbata tuttavia da tante difficoltà! Altri certamente accoglierà le presenti ricerche con quella incredulità, nella quale, pur troppo a ragione, incontrano spesso gli studi statistici in generale. A me pare esser questo un metodo di ricerca, come tanti altri, fallace. Ma dal confronto delle cifre possono ciò non di meno emergere fatti tali che stanno assolutamente al di sopra di ogni possibile errore di metodo. Tale è, se non m'inganno, il caso mio. Del resto io non sono qui in cerca della « verità assoluta », ma, dal confronto di due centri di popolazione vicini, tento di far emergere un « rapporto differenziale » il quale non può venire notevolmente spostato da errori di metodo, che devono influire in modo quasi eguale sopra l'uno e l'altro calcolo.

Nel conteggiare le cirrosi epatiche delle due città, non mi sono limitato allo spoglio dei registri nosologici, ma ho dall'archivio dei due ospedali estratte le storie di ognuna. Dato il disordine in cui si trovavano, specialmente in Padova, non ho potuto rinvenirle che facendo passare ad una ad una tutte le storie di tutti gli infermi conservate durante questi sette anni.

Il lavoro è stato alquanto faticoso, ma dallo spoglio di quasi 16,000 tabelle cubiculari, ho potuto scegliere un numero di storie di cirrotici abbastanza rilevante, le quali, oltre che permettermi di conteggiare le mie statistiche sopra un esame critico di ogni singolo caso, mi offrono la possibilità di classificarle secondo il criterio eziologico e la forma atrofica o ipertrofica. Effettivamente le

storie dei malati degenti nelle vaste divisioni ospitaliere non possono a meno di riuscire molto incomplete; ma raramente, trattandosi di cirrosi epatica, fu scordato qualche cenno intorno all'eziologia e al volume dell'organo (1).

Quadro IV

Classificazione dei cirrotici Padovani e Veneziani secondo il criterio eziologico e la forma atrofica o ipertrofica.

	Cirrotici mancanti di cenni storici	Storie mancanti di cenni eziologici Cirrosi			Alcooiisti dichiarati Cirrosi			Malarici Cirrosi		Sifilitici Cirrosi		Eziologia cercata ma rimasta ignota Cirrosi		Casi complessivi di Cirrosi			Totale
		atrofica	ipertrofica	indeterm.	atrofica	ipertrofica	indeterm.	atrofica	ipertrofica	atrofica	ipertrofica	atrofica	ipertrofica	atrofica	ipertrofica	inderm.	
Sopra 4358 infermi *Padovani* si rinvennero	4	1	2	—	5	6	3	—	—	—	—	—	—	6	8	7	21 (*a*)
Sopra 4653 infermi *Veneziani* si rinvennero	10	4	1	2	25	1	2	—	3	—	1	4	1	33	7	14	45 (*b*)

(*a*) Questi 21 casi vanno così ripartiti: 1890, 3 casi; 1891, 3 casi; 1892, 1 caso; 1893, 6 casi; 1895, 1 caso; 1896, 7 casi

(*b*) Così ripartiti: 1890, 12 casi; 1891, 14 casi; 1892, 7 casi; 1893, 7 casi; 1894, 8 casi; 1895, 6 casi.

Da questo quadro emerge, innanzi tutto, la notevole prevalenza della cirrosi a Venezia. Sopra un numero di malati presso a poco eguale, furono trovati in questa città 54 cirrotici, e in Padova solo 21. Un calcolo più esatto dà le seguenti cifre:

Venezia: cirrotici 1 sopra 86 infermi, di sesso maschile, affetti da malattie interne
Padova: » 1 » 207 » » » »

Vale a dire per *Venezia* l'1.16 °|₀, per *Padova* il 0.48 °|₀.

Poichè appunto furono scrupolosamente adottati gli stessi criteri nella compilazione di questi numeri, e intervennero quindi le stesse inevitabili cause d'errore — e d'altra parte quasi tutti i casi si poterono giudicare ai lumi della stessa

(1) Siccome io non posso qui pubblicare tutti i 95 casi complessivi che ho potuto raccogliere sufficientemente corredati di dati etiologici (di Padova, Venezia e paesi circonvicini), è necessario che avverta come si accenni all'alcoolismo in queste tabelle cubiculari nella grande maggioranza dei casi (84) con frasi abbastanza caratteristiche per dinotare come il grado di abuso sia rimarchevole. Le frasi sono quasi sempre le seguenti: « strenuo bevitore », « notevole bevitore », « buon bevitore », « abuso di alcoolici e di vino » «, spesso si abbandonava a copiose libazioni di 20-25 quinti di vino al giorno », « fin da ragazzo fu dedito all'alcool » « dedito molto agli alcoolici » « bevitore smodato », « fu devoto al culto di bacco », « temperato nel mangiare, non lo fu nel bere, giacchè il vino gli piace molto », ecc.

In undici soli di questi 84 casi fu trovata la semplice parola « alcoolista » oppure « discreto bevitore » oppure « bevitore » oppure la diagnosi « cirrosi alcoolica », o « cirrosi in alcoolista ».

Allorquando esisteva sulle storie cliniche la nota « fegato ingrandito » (s'intenda complicato da ascite, edemi, vene add. ectasiche, ecc.) il caso fu classificato fra le *cirrosi ipertrofiche*. Se poi si trattasse di vera forma ipertrofica, nel senso di Hanot e Gilbert, o di 1° stadio della cirrosi atrofica, o di solo stadio precirrotico, mi è stato impossibile di definire. Tuttavia ciò toglie poco al valore delle considerazioni che verranno fatte in seguito.

storia clinica — si può, mi pare, asserire con qualche probabilità che, entro l'epoca compresa dalle mie statistiche, i *cirrotici sono in Venezia più del doppio frequenti che non in Padova.* In quest'ultima città, talvolta, come nel 1892 e 1895, non entrò che *un cirrotico* padovano all'anno, e per un anno intiero, come nel 1894 potè mancare qualsiasi contingente a questa malattia da parte della popolazione cittadina.

Ma l'esame ulteriore del quadro IV ci suggerisce ancora un'altra osservazione.

In *Venezia le cirrosi atrofiche* sono in grande prevalenza, poichè sopra 40 complessivi casi che furono potuti classificare, 33 sono di questa forma, e 7 soli della forma ipertrofica. In Padova sono invece in maggioranza le cirrosi ipertrofiche: sopra 14 complessivi casi potuti classificare, 8 appartengono alla c. ipertrofica e 6 all'atrofica.

Ma, quel che più ci interessa, sopra 11 cirrosi verificatesi in alcoolisti, 6 sono ipertrofiche in Padova, laddove in *Venezia* sopra 26 casi, uno solo vi si trova di cirrosi ipertrofica in alcoolisti.

L'osservazione clinica conferma adunque la osservazione anatomica, poichè nelle prime pagine di questa memoria io dimostrava, sulla base dei registri anatomici, messi a mia disposizione dalla cortesia del prof. BONOME, la grande rarità della cirrosi atrofica di Laennec in quel di Padova. E come i caratteri anatomici delle poche cirrosi atrofiche registrate depongono per la poca gravità della lesione in generale, così la preponderanza clinica delle forme ipertrofiche conferma, sotto altro punto di vista, il concetto scaturito dalla osservazione anatomica. La forma ipertrofica della cirrosi alcoolica, ben conosciuta dopo le illustrazioni di HANOT e GILBERT (1), è stata sempre dovunque osservata men frequentemente dell'atrofica. Essa è rivestita di caratteri clinici in generale più benigni. Come risulta dalle ricerche degli autori citati, il maggior numero di *cirrosi portate a guarigione* si riferiscono alla forma ipertrofica. Essi così si esprimono: « les deux tiers des exemples qui ont été fournis, d'amélioration « ou de guérison de la cirrhose, se rattachent, à y regarder de près, à cette « modalité pathologique ».

Non sarà inutile il ricordare come le cellule epatiche sieno in questa forma generalmente meglio conservate, e, secondo una recente communicazione di HANOT (2), si potrebbe anche ammettere un processo di rigenerazione dell'organo per iperplasia del tessuto epatico. Finalmente ricorderò di sfuggita come SURMONT (3) abbia trovata aumentata la tossicità delle orine nelle cirrosi atrofiche, diminuita nelle ipertrofiche: ora il prognostico, secondo il suddetto autore, si farebbe grave allorchè la tossicità delle orine si mantiene alta in modo stabile.

Ma potrebbe darsi, come già ho avvertito, che non tutti i fegati ipertrofici fossero dovuti alla vera cirrosi ipertrofica semplice, e talvolta invece, o forse più spesso si trattasse dello stadio ipertrofico della cirrosi di Laennec o dello stadio precirrotico. Non per questo rimarrebbero spostate le nostre considerazioni. Poichè se è vero che la rapida evoluzione della cirrosi depone per la sua gravità, la precedenza di uno stadio ipertrofico o precirrotico depone per la lentezza della forma e la sua benignità.

(1) HANOT e GILBERT. Soc. méd des hôpit, 1890 LEUDET. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Rouen, Paris, 1874, pag. 35 68, aveva qui sostenuto che l'infiammazione del fegato, legata all'alcoolismo cronico, può esistere con ipertrofia permanente, con o senza ittero ed ascite.

(2) HANOT. Soc des hôp, juillet 1896.

(3) SURMONT - Soc. de biologie, 16 janvier 1892, citato da LÉGRY. *Les cyrrhoges alcooliques du foie.* Paris, 1897.

Ma la rarità della cirrosi in Padova è resa ancor più manifesta per quanto si risale indietro negli anni.

Già osservando la nota *a* del quadro IV si può vedere che il massimo contingente a questa malattia è dato da due annate relativamente recenti: il 1893, durante il quale entrarono in ospedale 6 cirrotici (escluso il n. 12), e il 1896, durante il quale ne entrarono 7.

Ecco ora il risultato dello spoglio dei registri nosologici, fatto per il sessenio 1884-1889.

QUADRO V (PADOVA).

Infermi entrati nelle sale mediche maschili dal 1890-96.

ANNO E SALE		ENTRATI	NATI e dimoranti in Padova	PADOVANI mancanti di diagnosi
1884	I piano. . . .	561	406	12
	II piano. . . .	327	221	7
	clinica medica. ,	93	56	0
1885	I piano. . . .	600	498	0
	II piano. . . .	393	267	7
	clinica medica. .	114	65	0
1886	I piano. . . .	466	336	0
	II piano. . . .	352	243	24
	clinica medica. .	125	56	0
1887	I piano. . . .	438	293	0
	II piano. . . .	321	234	0
	clinica medica. .	98	45	0
1888	I piano. . . .	476	356	16
	II piano. . . .	293	254	0
	clinica medica .	120	62	0
1889	I piano. . . .	483	362	0
	II piano. . . .	343	225	0
	clinica medica .	86	42	0
	SOMMA. . .	5709	4021	76

Sottraendo adunque dal numero dei Padovani (4021) i non diagnosticati (76) rimangono 3975 Padovani entrati e diagnosticati durante il sessennio 1884-1889.

Fra essi furono rinvenuti soltanto nove casi complessivi di cirrosi, che devono venire così classificati come lo sono nel quadro VI.

Di questi nove casi, sei si poterono adunque classificare dal punto di vista eziologico. Di essi la maggioranza (quattro) ha per movente eziologico l'alcool: ma sopra le quattro cirrosi alcooliche, si rinviene *un solo caso di cirrosi atrofica* di Laennec!

QUADRO VI

Classificazione dei Cirrotici Padovani ricoverati nelle sale mediche maschili durante il sessennio 1884-1889.

Cirrotici mancanti di cenni storici	Storie mancanti di cenni eziologici — Cirrotici			Alcoolisti dichiarati — Cirrosi			Malarici — Cirrosi		Sifilitici — Cirrosi		Eziologia cercata ma rimasta ignota — Cirrosi		Casi complessivi di cirrosi			TOTALE
	atrofic.	ipertr.	indet.	atrofic.	ipertr.	indet.	atrof	ipertr.	atrof.	ipertr.	atrof.	ipertr.	atrof.	ipertr.	indet.	
2	1	1	—	1	3	—	—	1	—	—	—	—	2	5	2	9

Poichè, come si rileva dal quadro IV, appunto la grande maggioranza delle cirrosi a Venezia è data dalla forma atrofica alcoolica, su questo occorre di ben fermare l'attenzione, per apprezzare l'enorme differenza fra le due città sotto questo punto di vista: *durante sei anni, in tutte le sale mediche maschili dell'ospedale e della clinica, la popolazione padovana non diede il contingente che forse* (1) *di un caso solo di cirrosi atrofica alcoolica* (al massimo quattro!).

Disgraziatamente, essendosi l'amministrazione ospitaliera di Venezia sbarazzata dell'archivio, non mi è stato possibile risàlire oltre il 1890 nella compilazione delle mie statistiche colà.

Tuttavia già nello studio del sessennio 1890-1895 non si può riconoscere alcun accenno ad un aumento progressivo, cogli anni, della frequenza di questa malattia, come si rileva dalla nota *b* del quadro IV.

Dalla cortesia poi dei signori primari dottori PAGANUZZI e LUZZATTO, che in detto ospedale esercitano da moltissimi anni, sono stato assicurato che dal 1884 in poi non ebbero ad avvertire alcun aumento al contingente di questa forma morbosa. Mi pare adunque fino ad un certo punto verosimile che, ove si potessero mettere in confronto i risultati statistici delle due città, durante il sessenio 1884-1889, ne risulterebbe, sotto questo punto di vista, una differenza più assai marcata ancora di quella dimostrata esistente tra il 1890 e il 1896. Effettivamente la totalità dei cirrotici padovani nell' ultimo settennio si è raddoppiata.

Finalmente ho potuto raccogliere negli archivi ancora buon numero di storie di cirrotici appartenenti o ad individui delle città vicine, o non compresi negli anni delle mie statistiche. Per le considerazioni che svolgerò nella seconda parte di questa monografia stimo utile di esporle classificate al solito modo nel

(1) La forma dubitativa è necessaria a causa dei tre cirrotici delle prime due colonne del quadro VI, che non furon potuti classificare dal punto di vista eziologico.

QUADRO VII.

Cirrotici provenienti da varie città del Veneto.

Cirrotici mancanti di cenni storici	Storie mancanti di cenni eziologici Cirrotici			Alcoolisti dichiarati Cirrosi			Malarici Cirrosi		Sifilitici Cirrosi		Eziologia cercata ma rimasta ignota Cirrosi		Casi complessivi di cirrosi			TOTALE
	atrofic.	ipertr.	indet.	atrofica	ipertr.	indet.	atrof.	ipertr.	atrof.	ipertr.	atrof.	ipertr.	atrof.	ipertr.	indet.	
22	4	1	2	22	5	—	2	5	—	1	5	1	31	13	28	72

Dal riassunto complessivo dei quadri IV, VI e VII risulta che sopra 156 casi di cirrosi epatica registrati, 61 non furono potuti utilizzare perchè sforniti di sufficienti dati eziologici. Gli altri 95 erano accompagnati da tabelle cubiculari, nelle quali era tenuto nota abbastanza accuratamente dei dati eziologici.

Or bene fra questi 95 casi, ben 73 si verificarono in individui dediti all'alcoolismo cronico *in modo non dubbio.*

Si rinvennero nelle 73 cirrosi alcooliche, 73 forme atrofiche e sol 15 forme ipertrofiche: le altre 5 rimasero indeterminate, se atrofiche o ipertrofiche.

Sopra un totale di 138 casi, classificati per professione, 24 erano contadini provenienti dai dintorni delle due città: 18 erano facchini; 10 erano falegnami; 9 appartenevano alla classe varia degli industriali; 5 erano domestici o camerieri di caffè; 5 erano calzolai; 5 erano fornai; 4 erano muratori; 4 erano tornitori; 3 erano boscaiuoli; 3 erano mediatori; 3 erano cocchieri.

Finalmente due per ognuna di queste professioni: bovaio, marinaio, panettiere, parrucchiere, spazzino, fabbro, tipografo. Gli altri appartenevano ognuno a professioni differenti.

Per ciò che riguarda l'età, valga il seguente specchietto:

da	0 a	9	anni casi di	cirrosi	epatica	0
»	10 »	19	»	»	»	3
»	20 »	29	»	»	»	9
»	30 »	39	»	»	»	28
»	40 »	49	»	»	»	38
»	50 »	59	»	»	»	42
»	60 »	69	»	»	»	29
»	70 »	79	»	»	»	7
					Totale	156

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. A. MAFFUCCI

Sulla patogenesi del Morbo di Flaiani

(M. di BASEDOW-GRAVES)

[616.12]

CONTRIBUZIONE CLINICA E ANATOMO-PATOLOGICA

per il dott. **EZIO BENVENUTI**, assistente

Nessuna malattia ha dato successivamente luogo a così numerose e disparate teorie, quante se ne sono immaginate a riguardo del morbo di Flaiani. La mancanza di ricerche anatomo-patologiche, o nei casi in cui queste furono possibili, i reperti per lo più negativi o incostanti, nonchè le nostre poche conoscenze sul funzionamento fisiologico della glandula tiroide, spinsero le fervide menti degli studiosi a ideare le ipotesi più strane.

Anche oggi la patogenesi della malattia di Flaiani ci è in gran parte oscura, per cui qualsiasi contributo scientifico, che valga a rischiarare lo svariato quadro di quest'affezione, specie se all'esame clinico accoppia la ricerca anatomo-patologica, non è privo d'interesse. A questo scopo, sempre più convinto che è « *à l'observation anatomo-clinique qu'il faut encore pour cette question, comme pour tant d'autres, que la médecine demande les renseignements plus sûrs* (1) », io ho voluto pubblicare questo caso tipico di malattia di Flaiani, che ho potuto seguire nel suo decorso nelle Cliniche medica e chirurgica di questa Università, e studiare poi sotto il rapporto anatomo-patologico in questo Istituto (*).

Dapprincipio le menti dei primi osservatori, cui non era sfuggita la sindrome classica del morbo di Flaiani, ne cercarono l'interpretazione anatomica in un'affezione generale discrasica (BASEDOW, BEAN, HIFFELSHEIM, BOUILLAUD), o in una lesione primaria del cuore (GRAVES, STOKES, ARAU, TROUSSEAU). Lo strano aspetto dei sintomi principali di questa malattia richiamò però ben presto l'attenzione degli studiosi sul sistema nervoso, sia periferico, per cui si incolpò il vago (MERKLEN, SÉE, BARIER) e in ispecie il simpatico (KOËBEN, BERNARD), sia centrale, e se ne volle fare una nevrosi bulbare o bulbo-protuberanziale (SOLLIER, PANAS, BUDDE), o generale (CHARCOT, RENDU, HUCHARD).

(*) Sento il dovere di ringraziare il mio maestro, professor MAFFUCCI, per i sapienti consigli, di cui mi è stato largo in queste ricerche, nonchè i professori QUEIROLO e CECI per le informazioni cliniche del caso, che essi hanno avuta la cortesia di darmi.

Nello stesso tempo lo struma che accompagna così frequentemente il morbo di Flaiani fece ad alcuni pensare a un intervento, non semplicemente meccanico, come si era voluto e si vuol da taluni credere tuttora (TAYLOR, PIORRY, TILLAUX), nella sua patogenesi, da parte della glandula tiroide, cui si era fino allora attribuita una importanza molto secondaria di protezione del fascio nerveo-vascolare del collo o di accessorio dell'apparecchio di fonazione (MARTIN, MERKEL) o di regolatrice della circolazione cerebrale (KOCHER). L'esperimento d'altra parte aveva dimostrato gli effetti dannosi e mortali della tiroidectomia in alcuni animali, attribuiti dapprima al trauma operatorio (MUNCK, DROBNICK), che misero in evidenza l'alta importanza funzionale di questa glandula vascolare sanguigna (VASSALE [2], GLEY [3], PISENTI, EISELSBERG); si è creduto perciò da taluni che l'azione sua si esercitasse direttamente o indirettamente sull' ematopoiesi (ALBERTONI, TIZZONI, CREDE) o sulla costituzione del sangue (EULENBURG) [4] o sul ricambio materiale (VERMEHREN) [5], attivando gli scambi fra le sostanze circolanti e gli elementi cellulari dei tessuti (SGOBBO e LAMARI) [6], o che elaborasse una secrezione utile all'economia, particolarmente al sistema nervoso (SCHIFF, LANGENDORFF, BIONDI). La maggior parte dei ricercatori però si accordano oggi nell'attribuire alla tiroide una funzione antitossica (GLEY, FANO), depurando il sangue dei prodotti tossici degli scambi intraorganici (tiroproteide di Notkine) [7], neutralizzandoli, decomponendoli e trasformandoli in un prodotto utile (tiroidina) con proprietà fisiologiche importanti, specie per i centri nervosi.

In base a queste nuove idee sul valore funzionale della tiroide, sorse la teoria di Möbius, appoggiata poi da un buon numero di ricercatori, colla quale si venne a mettere in rapporto la sindrome basedowiana con un'alterazione della tiroide, che darebbe luogo per alcuni a una *ipotiroidizzazione* per difetto di funzione (GAUTHIER, STEINBCHNER); per altri invece a una *ipertiroidizzazione* per esagerazione funzionale (GREENFIELD, AULD, JOFFROY e ACHARD, HUCHARD, OWEN, TRICOMI [8], MASSARO): altri infine vedono l'origine della malattia in un'alterazione qualitativa (*paratiroidizzazione*) della secrezione tiroidea fattasi anormale e viziata (BABINSKI, PETERSON) [9] o nel disturbato meccanismo del suo assorbimento (RENAUT).

Comunque sia questa lesione tiroidea, chi la vuole primaria, e chi invece secondaria a una lesione funzionale bulbare o bulbo-protuberanziale primitiva (BRISSAUD, MARIE, MIKULICZ, HAMMOND [10], BUSCHAN [11], BUSCH: tanto in un caso che nell'altro ne verrebbe di conseguenza una intossicazione di tutto l'organismo, in ispecie del sistema nervoso, per cui si avrebbe la svariata fenomenologia della malattia.

Vari e molteplici argomenti si portano dai diversi sostenitori dell'una e dell'altra opinione, ma *toute théorie exclusive est, quant à présent du moins, insoutenable* (BRISSAUD) [12].

Alcuni poi hanno descritto varie alterazioni anatomo-patologiche del sistema

nervoso centrale, specie nella sua porzione bulbare, che dovrebbero considerarsi come altrettanti substrati anatomici del morbo di Flaiani, ma di queste, come della multiforme sintomatologia dai diversi ricercatori osservata, dirò in ultimo per le opportune considerazioni in raffronto col caso da me riportato.

Storia clinica. — Rosa Petri, di anni 25, nubile, di professione tessitrice.

Niente si rileva da parte del gentilizio, sia in linea diretta, che collaterale: padre e madre vivi e sani, hanno avuto sedici figli, dei quali sei maschi e dieci femmine: dei primi, tre morirono in tenera età, gli altri sono tuttora vivi e robusti: delle femmine quattro sopravvivono, le altre sono morte di malattie intercorrenti acute.

L'A. è stata di salute assai buona, quantunque di costituzione piuttosto gracile, fino all'età di 13 anni, quando fu côlta da una grave anemia, della quale ebbe a soffrire per un periodo di tempo molto lungo, senza esser mai riuscita a guarirne completamente. Fu mestruata a 19 anni e fino ad ora le mestruazioni sono state assai irregolari. L'attuale malattia ha esordito nel mese di gennaio del '94 in seguito a una leggiera impressione psichica (caduta di mano di un grande recipiente pieno di vino), per cui l'A. fu presa subito dopo da un tremore diffuso a tutto il corpo, prevalente agli arti superiori, con prurito intenso, sudori profusi, vampe di calore alla faccia, forte cardiopalmo, senso di angoscia e nella notte continui sogni paurosi. Due giorni dipoi si accorse che il volume del suo collo andava manifestamente ingrossando, e che la sua fisonomia prendeva un' impronta di spavento: poi si aggiunsero ben presto insonnia, diarrea, cefalea, leggiero esoftalmo, grande irritabilità di carattere, malessere generale.

Per questi disturbi l'A. entrò nella Clinica medica generale, diretta dal prof. Queirolo, nel febbraio del '94, dove, fatta diagnosi del morbo di Flaiani, venne assoggettata a una cura elettrica e ricostituente. Ne uscì il 10 aprile successivo, leggermente migliorata nelle condizioni generali: i disturbi però accusati dalla paziente si mantennero costanti fino all'ottobre dello stesso anno, in cui per un nuovo trauma psichico, che essa ebbe a subire, la sintomatologia si aggravò notevolmente e in un modo quasi repentino: si fece più intenso il tremore agli arti superiori, l'esoftalmo divenne più marcato, così gli altri fenomeni morbosi sovraccennati, e l'A. venne più volte côlta da deliqui con perdita completa della coscienza, i quali duravano circa 10 minuti e poi si risolvevano senza lasciar traccie di oppressione o di abbattimento. Per questi fatti l'A. rientra nella Clinica medica il 17 gennaio 1895.

Stato attuale. — Donna di giusta statura, sviluppo scheletrico regolare: masse muscolari discretamente sviluppate; pannicolo adiposo sottocutaneo piuttosto scarso; decubito indifferente: pallore della cute e delle mucose visibili: sensorio normale: sudori profusi senza odore speciale: strisciando coll'unghia sulla cute si determinano facilmente le linee di Trousseau, che scompaiono poi assai rapidamente: temperatura 37°.2, pulsazioni 132, respirazioni 26, peso del corpo kg. 54.

Capo brachicefalo, capelli bruni, faccia simmetrica, quasi costantemente arrossata, le più leggiere impressioni psichiche ne accentuano l'iperemia; fisonomia apatica, spaventata: movimenti mimici normali, niente nel campo del V e del VII; rime palpebrali assai più ampie del normale, esistono i sintomi di Gräfe e di Möbius, sebbene non molto accentuati: globi oculari sporgenti, indolenti, congiuntive pallide, cornea trasparente, reazione pupillare normale alla luce e all'accomodazione, pupilla di ampiezza media; nessun fenomeno subiettivo da parte dell'occhio, acuità visiva normale: labbra grosse, denti sani, lingua agitata da un leggiero tremito, secrezione salivare discretamente abbondante,

gusto normale, mucosa faringea arrossata, tonsille fortemente ipertrofiche, specialmente quella di destra; la deglutizione si compie con una certa difficoltà. Niente di notevole da parte degli altri sensi specifici.

Collo di forma cilindrico-conica, molto slargata alla base: circonferenza a livello del margine superiore della cartilagine tiroide = m. 0.31, a livello della cricoide = m. 0.32, a livello della 7ª vertebra cervicale = m. 0.34: attitudine e motilità normali: glandule linfatiche cervicali ingorgate. Nelle regioni anterolaterali del collo si nota la tiroide molto ingrossata, specie nel suo lobo destro, occupa le regioni sopraioidee mediana e laterali, la regione sottoioidea, le sopraclavicolari e le carotidee: su di essa si riscontra la cute uniformemente arrossata e un leggiero battito diffuso: facendo fare dei movimenti di deglutizione, la tiroide ingrandita segue i movimenti di abbassamento e innalzamento della laringe: alla palpazione si avverte un fremito intenso e si sentono le tiroidee superiori e inferiori molto aumentate di volume: le carotidi sono spostate indietro nella regione della nuca e si vedono pulsare fortemente: al giugolo si nota pure un impulso marcato: le vene del collo sono molto evidenti. All'ascoltazione si sente un soffio ruvido, intenso, su tutta la tiroide. La voce ha un timbro nasale, leggermente fioca, da quando è incominciato l'ingrossamento della tiroide.

Torace di forma regolare, sviluppo normale, simmetrico: tipo respiratorio costale superiore, respirazioni 28–32, ritmo regolare. L'A. accusa un senso di angoscia e difficoltà di respiro, i quali fenomeni si accentuano colle fatiche muscolari e colle impressioni morali, provocando facilmente dispnea ed affanno. Niente si rileva alla percussione e all'ascoltazione in tutto l'ambito polmonare. Da parte dell'*apparato circolatorio* si ha: itto della punta del cuore forte, valido, manifestamente visibile in corrispondenza del V spazio intercostale, quasi sulla linea papillare verticale: esso si manifesta sotto forma di uno scuotimento diffuso al precordio e all'epigastrio: la punta si palpa al V spazio e dà un impulso esageratamente intenso, di ritmo regolare: nessun fremito. I limiti dell'ottusità cardiaca assoluta si trovano, stando l'A. supina, in alto, sulla linea marginale sinistra dello sterno, al margine inferiore della 3ª costa, all'interno tra la marginale sternale destra e la medio-sternale, all'esterno quasi alla papillare verticale, diam. long. = centm. 9, trasversale = centm. 7 verticale = centim. 6. All'ascoltazione si avverte il 1° tono leggiermente soffiante alla punta; polso 125-150, regolare, celere, ritmico, pieno.

Addome per forme regolare, ben trattabile, i visceri addominali si mantengono nei limiti normali. Da parte nel tubo digerente si ha appetito buonissimo, sete molto intensa, il bolo alimentare scende con una certa difficoltà: le evacuazioni intestinali si hanno 2-3 volte nelle 24 ore: prima dell'ingresso nella clinica hanno raggiunto 12-14 volte nelle 24 ore.

Arti superiori, masse muscolari ben sviluppate, motilità e sensibilità integre; sussulti muscolari e movimenti fibrillari; si ha un manifesto tremore delle mani, più evidente facendo divaricare le dita all'inferma: l'avambraccio ed il braccio vi partecipano poco, riflessi tendinei normali.

Arti inferiori, niente di notevole, sia nella sfera motrice che sensitiva, l'A. accusa un certo grado di debolezza e paresi transitorie. All'esame elettrico la resistenza elettrica si presenta di 3500 ohms.

Orine. — Quantità 1240-1700 nelle 24 ore: colorito giallo-ambra, limpide, senza sedimento alcuno: reazione fortemente acida: densità 1017: urea 24.40 per cento; albumina, peptone, glucosio, pigmenti biliari assenti.

Durante la sua degenza nella Clinica medica la sintomatologia persistette costante, aggravandosi in maniera lenta e progressiva: l'A. presentò sempre una grande mutabilità di carattere e forte impressionabilità psichica: ebbe assai di frequente vomito con intensa cefalea, e le materie vomitate erano liquide

e giallastre: il polso oscillò tra i 120-150: la linea termica mostrò spesso delle elevazioni notevoli fino a 39°-39°,4 senza veruna causa apprezzabile.

Non avendo l' A. ritratto alcun beneficio dalle cure mediche, e avendosi con una frequenza sempre maggiore gli accessi dispnoici per la stenosi tracheale, venne passata nella Clinica chirurgica, dove fu dal prof. Ceci praticata la tiroidectomia parziale. L'operazione incominciata colla semplice analgesia cocainica dovette per l' indocilità della paziente, terminarsi colla narcosi cloroformica: compiuto l' atto operatorio, il polso si fece più frequente e piccolo, la respirazione difficoltosa e impedita, e avvenne la morte subitanea, malgrado che si fosse prontamente eseguita la tracheotomia.

Reperto necroscopico — Cadavere di donna giovine, con sviluppo scheletrico regolare: masse muscolari scarse; nutrizione generale deficiente: pallore della cute: rigidità cadaverica persistente agli arti inferiori, mancante ai superiori; macchie ipostatiche alle parti posteriori del tronco.

In corrispondenza della regione anteriore del collo si notano i segni dell'atto operatorio precedente: della glandula tiroide non resta che una buona porzione del suo lobo destro fortemente ipertrofico.

All'apertura della cavità cranio-rachidea niente si riscontra di notevole da parte della dura madre cerebrale e spinale: nel seno longitudinale maggiore, grumi sanguigni: pia madre iperemica, si distacca con facilità, lasciando la corteccia del cervello di colorito roseo : circonvoluzioni cerebrali normali per forma, numero e disposizione : nei ventricoli cerebrali poco liquido sieroso : grossi gangli della base normali : sostanza cerebrale iperemica: glandula pineale e eminenze quadrigemelle niente di notevole: nel cervelletto iperemia diffusa, piccole emorragie puntiformi nel pavimento del quarto ventricolo: alla base del cervello nulla di speciale da parte dell' ipofisi, dei peduncoli cerebrali, ponte e bulbo. Nel midollo spinale non si rileva ad occhio nudo veruna lesione apprezzabile.

Togliendo via i bulbi oculari dalle cavità orbitarie, non si nota verun aumento del tessuto adiposo retrobulbare.

Aprendo la cavità addominale, si riscontrano le anse intestinali leggermente iperemiche e distese da gas, in posizione normale: peritoneo liscio, il fegato non deborda dall'arco costale.

All'apertura della cavità toracica si nota l'aia cardiaca di volume relativamente impiccolita per parziale sovrapposizione dei lembi polmonari: polmoni liberi nelle loro cavità pleuriche: nel mediastino, al davanti della porzione inferiore della trachea, in mezzo ai margini anteriori dei polmoni, si riscontra una massa leggermente bilobata, del peso di gm. 200, della grandezza di un arancio, la quale fa pressione sulla trachea e sui bronchi: al taglio essa si presenta di aspetto glandulare, divisa da setti connettivali in altrettanti lobi più piccoli, ed ha tutti i caratteri di un timo ipertrofico.

Nel pericardio poco liquido sieroso: cuore un po' aumentato di volume, specie nel suo diametro longitudinale: ventricolo destro dilatato, con sangue liquido, tricuspide e arteria polmonare sane: nel ventricolo sinistro pure sangue liquido, bicuspide normale, endocardio normale, cavità ventricolare dilatata, aorta di calibro più piccolo del normale, carni del cuore contratte, leggiera ipertrofia del ventricolo sinistro.

Portando via tutto l'apparato respiratorio insieme alle prime vie digerenti si riscontrano le tonsille fortemente ipertrofiche, come pure molto sviluppati sono i follicoli linfatici della base della lingua e della faringe: nell'esofago niente di notevole: laringe normale, trachea piccola, schiacciata dall'avanti all' indietro, leggermente stenotica: polmoni di volume normale, crepitanti alla pressione, presentano piccole emorragie sottopleurali: al taglio si riscontra, tanto da un

lato che dall'altro, anemia all'apice, leggiera ipostasi alla base, enfisema ai bordi: i follicoli linfatici sottopleurali sono molto ingrossati: nella trachea e nei bronchi niente di notevole. Le glandule linfatiche mediastiniche e cervicali si presentano ingrandite.

Fegato di volume normale, superficie liscia, colorito rosso-bruno, cistifellea con bile tenue, al taglio si nota una leggiera stasi.

Milza un po' ingrandita, con incisure embrionali, la polpa si presenta iperemica e i follicoli iperplastici.

Rene destro di volume normale, la capsula si distacca con facilità e lascia la superficie del rene liscia, al taglio si nota iperemia della sostanza corticale. Nell'altro rene si rinvengono gli stessi fatti.

Nello stomaco leggiero catarro cronico: nell' intestino iperemia con iperplasia dell'apparato linfatico.

Utero normale, ovaie con resti di corpi lutei.

Diagnosi anatomica. — Persistenza del timo ipertrofico: coesistente ipertrofia della glandula tiroide: enterite cronica follicolare: leggiero tumore di milza: iperplasia del sistema linfatico: iperemia di tutti gli organi fino alla fase di emorragie puntiformi (IV ventricolo): cuore leggermente ipertrofico e dilatato: segni di atto operatorio nella regione del collo.

Reperto istologico. - *Tecnica.* — Mi sono servito dei comuni mezzi di ricerca istologica: il sistema nervoso centrale venne immerso per la durata di alcuni mesi in liquido di Müller: indurimento consecutivo nella serie degli alcool: inclusione in celloidina: colorazione delle sezioni coi metodi di Weigert-Pal, carminio, nigrosina, ematossilina, ecc.; dei piccoli frammenti poi di corteccia cerebrale e cerebellare vennero inoltre fissati nella miscela osmio-bicromica, e trattati quindi col nitrato d'argento, secondo il metodo rapido di Golgi, come pure altri frammenti del midollo spinale e dei diversi nervi periferici furono trattati secondo i metodi di Marchi-Algeri e Marchi-Vassale. Degli altri organi, piccoli pezzi vennero fissati in alcool, inclusi in paraffina, e colorati con le comuni sostanze coloranti.

Tralascio di riportare i reperti del cervello, peduncoli cerebrali, ponte, perchè completamente negativi.

Bulbo. — I vasi sono fortemente dilatati e congesti: piccole emorragie puntiformi di data recente nel pavimento del IV ventricolo: nella guaina perivascolare di alcuni capillari si riscontra qualche scarso infiltramento leucocitico. I nuclei bulbari, come pure il corpo restiforme e il fascio solitario, non presentano veruna alterazione degenerativa nè atrofica.

Midollo spinale. — Notevole iperemia diffusa in specie della sostanza grigia, con qualche rara emorragia capillare di recente data; del resto nessun processo degenerativo, neanche incipiente, nei cordoni midollari, nè nella sostanza grigia. Quel che invece colpisce subito l'occhio dell'osservatore è l'aspetto, davvero singolare, che offre il canale centrale. Esso si presenta già nella regione cervicale di forma allungata nel senso antero-posteriore o laterale, notevolmente dilatato, a contorni irregolari e con proliferazione spiccata dell'epitelio ependimale, però raggiunge il massimo della sua alterazione nella porzione dorsale: in tutta questa regione il canale centrale mostra le forme più strane, tanto che in alcuni punti si ha una distinta asimmetria delle due metà laterali del midollo e i solchi longitudinali anteriore e posteriore non si trovano sulla stessa linea. Mentre in certi punti il canale è rappresentato da una grande fessura con poche digitazioni e con epitelio più o meno proliferato e ispessimento della nevroglia circostante, in altri punti esso manda numerosi diverticoli in tutte le direzioni, più o meno lunghi, che occupano tutta la commissura grigia e invadono talora la sostanza

grigia intermediaria ai corni anteriori e posteriori, o respingono in avanti fino nel solco longitudinale anteriore la commissura bianca, o si estendono indietro fino all'incisura longitudinale posteriore, sorpassando perfino, sebbene in grado leggiero, i limiti dei cordoni di Burdach, oppure si spingono per un certo tratto anche nella base del corno posteriore tra le colonne di Clarke e il margine interno di esso. Queste diverse digitazioni ora si allargano, ora si restringono, ora sono più o meno completamente ostruite dall'epitelio ependimale proliferato, e terminano poi a fondo cieco: in certi punti esse sono rivestite semplicemente da uno o al più due strati di epitelio cilindrico; in certi altri, molti strati epiteliali si sovrappongono l'uno all'altro e si ammassano, specie nel fondo dei diverticoli, e formano degli accumuli, in cui gli elementi epiteliali perdono la loro forma cilindrica: talora, e con maggior frequenza dal fondo delle digitazioni epiteliali, partono delle vegetazioni solide, senza alcun accenno di cavità interna, costituite dagli stessi elementi epiteliali: in alcuni punti si formano delle vere fessure, poichè si rinvengono in molti tagli di seguito. Nell'interno di questa formazione ependimale è contenuta una sostanza ialina, tinta in rosa dal carminio. La nevroglia circostante che circonda queste numerose digitazioni, è fortemente ispessita e ricca di elementi cellulari, come ispessite sono le pareti dei vasi che si trovano nelle sue vicinanze: alcune delle collaterali più vicine della sostanza grigia si presentano varicose.

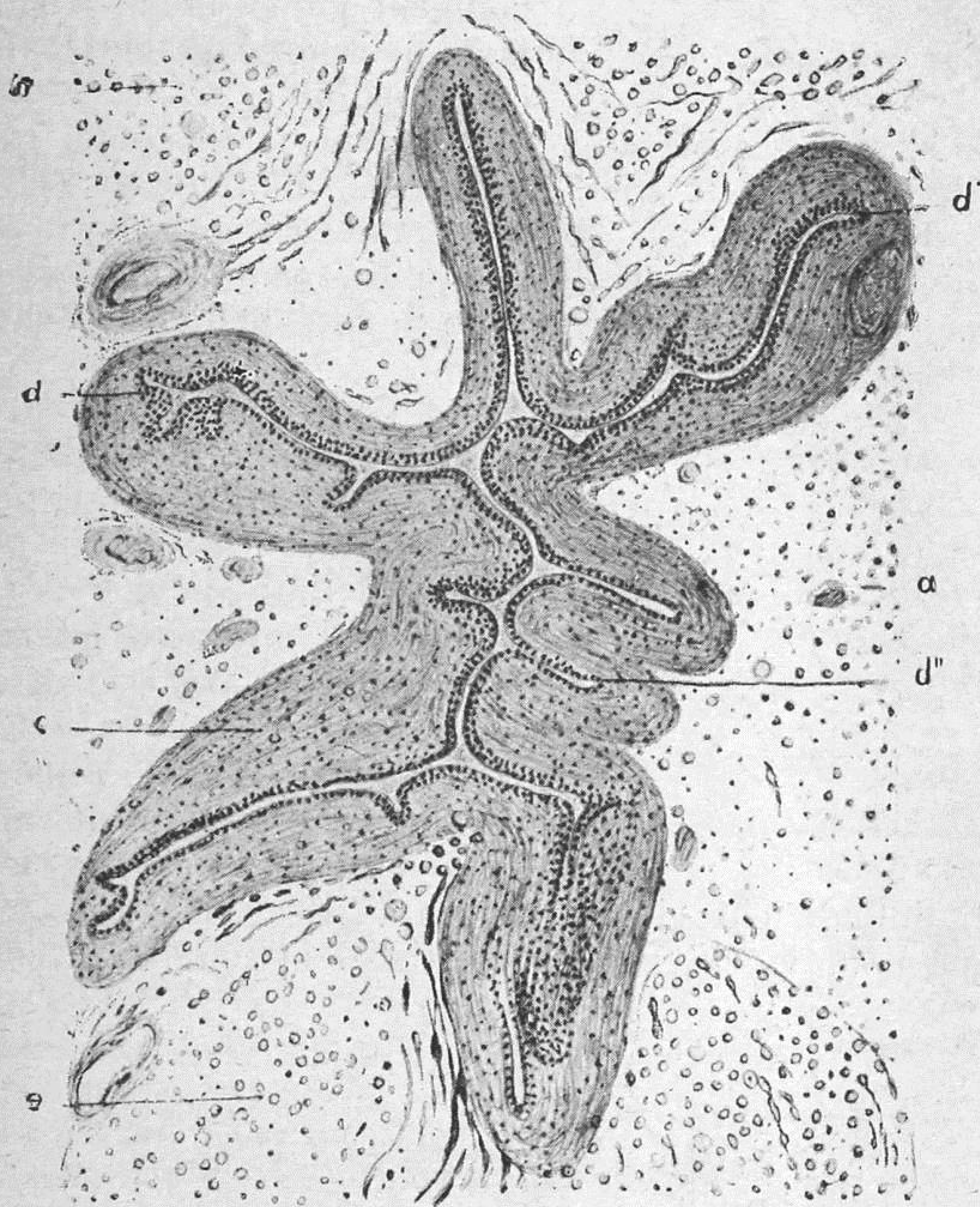


Fig. 1ª (*)

Nel *midollo lombare* le alterazioni del canale centrale, sebbene persistano evidenti, pure sono molto meno accentuate, e vanno sempre più attenuandosi, come vanno scomparendo nel midollo cervicale quanto più si sale verso il bulbo.

Nervi periferici e *vago*. — Si ha un reperto completamente negativo.

Gran simpatico. — Nei gangli cervicali si nota un leggiero ispessimento del connettivo interstiziale: le cellule nervose si presentano in massima parte di aspetto normale, in alcune di esse si ha soltanto una pigmentazione più marcata del normale.

Glandula tiroide. — Vasi fortemente dilatati e congesti, con pareti leggere, mente ispessite: le vescicole tiroidee si presentano in vari stadi di evoluzione la maggior parte sono notevolmente distese, per cui i tramezzi tra l'una e l'altra vengono talora interrotti fino alla formazione consecutiva di cavità cistiche più o meno grandi, rivestite egualmente di epitelio cubico: in un gran numero di

(*) Vedi a pagg. 97 e 98 la spiegazione delle figure.

esse si nota nello stesso tempo una neoproduzione papillomatosa sotto forma di vegetazioni multiple, che sporgono nell'interno delle vescicole, costituite da uno o più strati epiteliali. Una certa quantità di vescicole si presentano poi di aspetto normale, mentre se ne incontrano altre, e per lo più ad accumuli l'una appresso all'altra, trasformate in ammassi di cellule granulose a contorni più o meno regolari e rotondeggianti: in questi punti si trova talora qualche piccolo focolaio necrotico. Nell' interno delle vescicole si rinviene per lo più un contenuto ialino, tinto in rosa-pallido dal carminio.

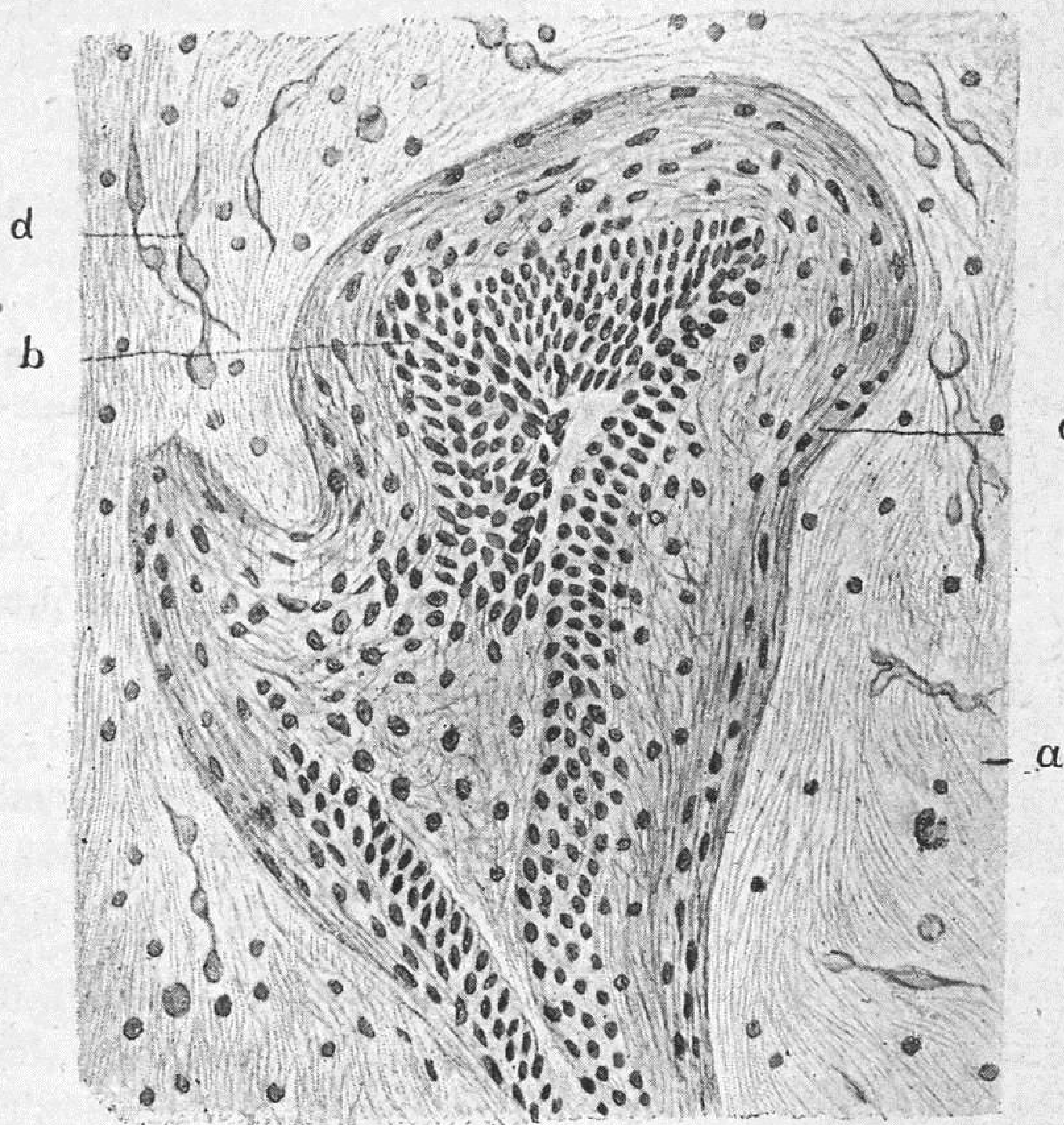


Fig. 2ª

I setti che dividono e suddividono la glandula in altrettanti lobi, si mostrano leggermente ispessiti: gli accumuli linfoidi che costituiscono l' apparato follicolare linfatico della tiroide, sono iperplastici.

Timo. — Vasi fortemente dilatati e ripieni di sangue, con pareti ispessite: notevole aumento degli elementi linfoidi, che si mostrano ammassati nelle maglie del fine reticolo adenoide: qua e là si rinvengono dei resti epiteliali nei corpuscoli concentrici di Hassal: leggiero ispessimento dei setti principali.

Polmoni. Niente di notevole, tranne un' accentuata iperplasia dei follicoli linfatici peribronchiali e in specie sottopleurali.

Milza. Nelle maglie della polpa splenica si ha un forte accumulo di leucociti: le lacune sono ripiene di molto sangue; accentuata iperplasia dei follicoli di Malpighi; leggiero ispessimento delle pareti delle piccole arterie.

Fegato e *reni.* Reperto negativo.

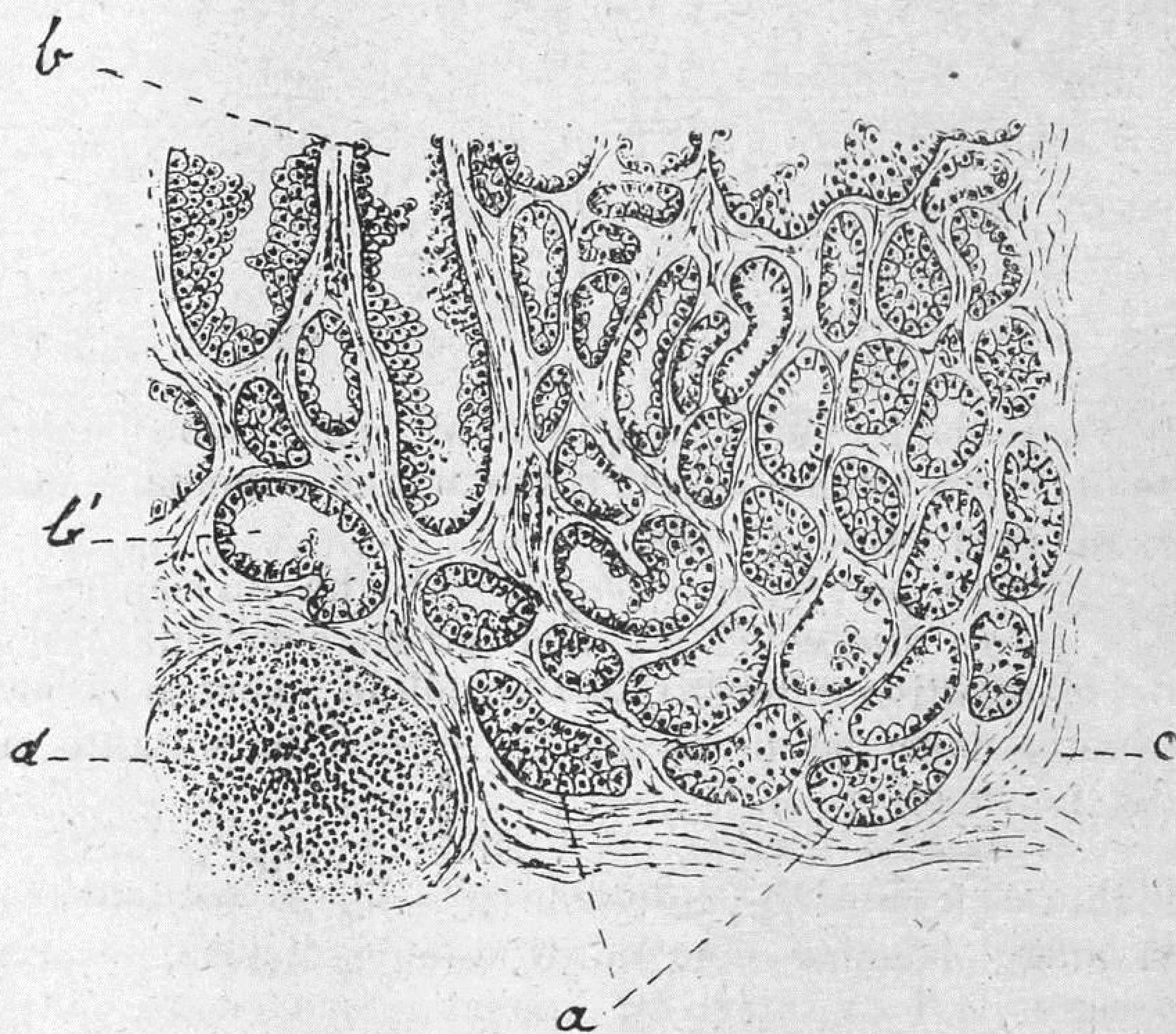


Fig. 3ª

Tonsille, follicoli della base della lingua e della faringe, glandule linfatiche del collo. Si ha in tutti un aumento rilevante degli elementi linfoidi, per cui notevole ingrandimento dei follicoli e dei cordoni midollari.

Occhio. Nessuna lesione istologica.

Ovaie. Numerosi corpi lutei.

CONSIDERAZIONI.

Quest'osservazione di morbo di Flaiani, da me riportata, si presta facilmente ad alcune considerazioni sia di ordine clinico, che anatomo-patologico.

I più ammettono fra le *cause predisponenti* di questa forma morbosa in prima linea l'eredità similare o l'eredità neuropatica volgare (Brissaud) [13], per cui si ricordano spesso nel gentilizio l'epilessia, l'alienazione mentale, l'isteria, ecc., e si descrissero casi in cui altri membri della stessa famiglia presentavano diverse malattie nervose come l'eredo-atassia (Redlich), ecc., e si riportarono perfino dei veri gozzi esoftalmici familiari (Kronthal [14], Fränkel) [15]; così il suo frequente associarsi alla neurastenia, isterismo, ecc., si spiegherebbe parimenti con la *labe ereditaria fondamentale,* da cui i due fatti emanano (Serieux) [16], e per cui si viene a stabilire in questi infermi una diatesi neuropatica (Mueller) [17] che serve di base allo sviluppo di tale affezione, che *est avant tout* - per Raymond - *une manière d'être de l'état de dégénérescence.*

Nella nostra paziente niente invece si è potuto rilevare nel gentilizio sia in via diretta che collaterale, quantunque si fosse ricercato nell'anamnesi diligentemente e con insistenza, nè l'inferma ci ha mai accennato prima dell'inizio della malattia verun disturbo nervoso neanche lieve, per cui dimostra che il morbo di Flaiani può svilupparsi anche in individui i quali non ci offrono veruna stigmate ereditaria che li renda più suscettibili all'invasione di questa malattia. Parimenti non troviamo nel nostro caso verun'altra di quelle cause che, oltre all'eredità, si credono predisporre allo sviluppo di tale affezione, come il reumatismo, che per Gauthier [18] si avrebbe nel 30 per cento, la sifilide (Delega), l'alcoolismo, ecc. Solo a 13 anni l'ammalata ebbe a soffrire una grave anemia, sulla quale mi piace richiamare l'attenzione per l'importanza che si è voluto assegnarle nell'etiologia del morbo di Flaiani, fin dal tempo in cui venne delineata questa speciale forma clinica, e per le conclusioni a cui può portarci riguardo alla patogenesi di essa.

In quanto al sesso e all'età della nostra inferma siamo nella regola, poichè è il sesso femminino colpito con molta maggior frequenza (4 : 1 per Dusch, 5-6 : 1 v. Gräfe), ed è a 20-50 anni che per lo più questa malattia si sviluppa, quantunque sia stata descritta anche nell'età infantile (Jacobi, Ehrlich [19], Chwosteck, Steiner) [20] e più di rado nel periodo senile.

Notevole nel caso mio si è l'iniziarsi brusco della malattia in seguito a un trauma psichico invero di poca entità, e il riaggravarsi successivo, dopo un certo

periodo di miglioramento, della fenomenologia, in specie dell'esoftalmo, che fino allora non si era mostrato in modo molto evidente, per una nuova impressione morale. Le emozioni vengono infatti ritenute come le cause occasionali più frequenti del morbo di Flaiani (BUSCHAN [21], RAYMOND), insieme alle quali poi si citano dai diversi osservatori un numero infinito di altri momenti etiologici, quali la gravidanza (BUCQUET) [22], l'epoca delle regole (RAYMOND), gli eccessi venerei, il lavoro fisico e intellettuale esagerato, i traumatismi (BRISSAUD), le infezioni pneumonica (IMPACCIANTI) [23], tifica, sifilitica (RENDU), la scarlattina (DEMME) [24], l'influenza (MASSARO, COLLEY [25], DETERMEYER), e in genere, secondo BALLET e ENRIQUES [26], tutte le cause morali, infettive e tossiche, che agiscono sul sistema nervoso centrale, senza tener conto poi di quei casi che i più ritengono in via riflessa, sia per malattie della tiroide (GAUTHIER [27], LEFLAIVE) [28], sia degli organi genitali o del naso (IOUIN, MUSCHOLD [29], SEMAR, HOPMANN), tanto che alcuni hanno voluto far distinzione tra *gozzo chirurgico* e *medico* o *falso* e *vero gozzo esoftalmico*. Si capisce come tutti questi momenti occasionali, ma in special modo i traumi psichici, facciano il loro giuoco quando trovano un terreno favorevole in tali infermi, in cui sarebbe più frequente quell'iperstenia bulbo-protuberanziale (GAUTHIER) [30] o quella speciale suscettibilità bulbare, che per i più è il *primum movens* della malattia.

Degna di nota è pure, nell'osservazione da me riferita, la rapidità con cui si è svolto tutto il quadro classico del morbo di Flaiani, mentre il più delle volte la sintomatologia va in un periodo di tempo relativamente lungo a grado a grado delineandosi e lentamente accentuandosi; si sono nondimeno osservati, quantunque assai di rado, casi simili a decorso parimente acuto, da TROUSSEAU, PETER, GRÄEFE, PEIPER [32], CARDARELLI, MÜLLER, ecc., ma più specialmente dopo infezioni più o meno gravi.

La malattia ha esordito col tremore dapprima diffuso a tutto il corpo, simile a quello *di un uomo che ha freddo* (CHARCOT) [32], poi localizzato quasi esclusivamente agli arti superiori, seguito poi a breve distanza da tutta la fenomenologia propria della forma clinica classica; questo tremore vibratorio, a escursioni rapide, che va sotto il nome di *sintoma di Charcot-Marie,* rispettava nella nostra inferma la faccia e il capo, i quali, solo in via eccezionale, in simili casi ne vengono simultaneamente invasi; del resto esso manca molto di rado; attribuito da MARIE [33] alla tachicardia coesistente, e da LEMKE [34] all'azione diretta del veleno tiroideo sui muscoli, si deve con molta probabilità riferire all'intossicazione del sistema nervoso da parte della tiroide.

Col tremore si ebbe subito dapprincipio la *tachicardia* ad accessi parossistici, per cui si avevano delle larghe oscillazioni da 100 a 150 battiti al minuto primo, specie in rapporto con le impressioni psichiche: non notammo insieme a tali parossismi, come HAESLLIN e ZIEMSSEN [35], contemporanee oscillazioni ritmiche dell'aia cardiaca, nè degli ostî valvolari. Tachicardia e tremore rappresentano, del ri-

manente, i segni più costanti della fenomenologia del morbo di Flaiani (Charcot, Thompson, Sée) e da sè soli bastano a costituire l'entità clinica della malattia (Lemke); solo molto di rado può la prima far difetto (Dursch, Kahn), ma il più delle volte è dessa che segna, come nel caso mio, l'inizio della malattia (Marie); chi la vuol far risalire all'eccitazione degli acceleratori (simpatico) o alla paralisi dei moderatori (vago) del cuore, chi alla dilatazione paretica delle arterie e alla possibile diretta irritazione del muscolo cardiaco (Greenfield): probabilmente trova anch'essa la sua ragione, come il tremore, nell'avvelenamento tiroideo.

Da parte del cuore, oltre alla tachicardia, deve notarsi nella nostra inferma uno spiccato soffio sistolico alla punta, ricordato pure da altri osservatori in questa forma clinica, e attribuito all'anemia (Reymond) o all'insufficienza relativa delle valvole auricolo-ventricolari (Massaro) ([36]).

Con questi sintomi si accompagnava un gozzo assai voluminoso, sviluppatosi rapidamente dopo il trauma psichico; quest'ipertrofia della tiroide, ora più ora meno accentuata, è del resto nel morbo di Flaiani la regola, quantunque possa talora anche mancare del tutto: nondimeno lo struma, come l'esoftalmo, non sono, per Charcot, necessari per la diagnosi, e non fanno che avvalorarla con la loro presenza. Haesllin ha osservato un rapporto, che non si aveva nella mia osservazione, tra il volume del gozzo e gli accessi tachicardici parossistici, nel senso che durante questi ultimi, il primo subiva una diminuzione notevole.

Sulla tiroide si avvertiva poi un fremito e un soffio arterioso, isocrono alle evoluzioni cardiache, più intenso nella diastole arteriosa (Massaro), rilevato pure da altri ricercatori, e che sarebbe per Guttmann ([37]) patognomonico di questa malattia, dappoichè non si avrebbe negli altri gozzi, e si dovrebbe all'irregolare distribuzione del sangue nei vasi tiroidei dilatati tanto da costituire talora una specie di aneurisma cirsoide (Trousseau, Rendu, Riche) ([38]).

Nella nostra inferma non mancava parimenti l'*esoftalmo* a rappresentare insieme agli altri sintomi sovraccennati, la triade classica del morbo di Flaiani, sebbene sia invece questo uno dei fenomeni più incostanti, e possa assai di frequente non aversi, o essere semplicemente unilaterale (Völkel ([39]), Becker, Hitschmann ([40]), Fridenberg ([41]), Mackenzie), esso comparve nel caso mio piuttosto tardivamente, dopo che il quadro sintomatologico della malattia si era già chiaramente esplicato, dando all'ammalata, come di solito, quella fisonomia apatica, spaventata, che costituisce la *maschera tiro-esoftalmica*. Molto si è discusso sulla causa di questa esagerata protuberanza del bulbo oculare; noi possiamo escludere nel caso nostro ch'essa si debba allo sviluppo notevole dei vasi (Abadie) o dell'adipe retrobulbare (Martius, Hermann, Mendel, Grook) ([42]) che non esisteva, ma piuttosto all'irritazione del simpatico con o senza qualche condizione anormale del muscolo di Müller (Greenfield) ([43]) o colla contrazione della capsula di Tenone, come vuole Galezowski.

Coll'esoftalmo si avevano simultaneamente nell'occhio i *sintomi di Gräfe*,

di Stellwag e di Möbius, i quali fanno parte bene spesso del quadro clinico della malattia di Flaiani.

Da parte dell' apparato respiratorio era evidente cogli altri il *sintoma di Bryson,* che si avrebbe nel 65 per cento dei casi, sebbene per l'HUGH ([44]) non sia patognomonico di questa forma morbosa, come lo vogliono HAMMOND, BRYSON ([45]) ed altri, dappoichè starebbe in rapporto diretto con la forza muscolare dinamometrica, che trovasi appunto in tali circostanze notevolmente diminuita.

Considerevoli furono nel caso mio le *ipertermie* febbrili, transitorie, ad accessi, notate pure da BRISSAUD, MAUDE, MUELLER, LUCAS-CHAMPIONNIÈRE, ecc., le quali debbono riferirsi a disturbi nervosi generali, perciocchè nei periodi tanto di apiressia come di piressia gli escreti dell'orina si mantengono nel grado normale (GILLES DE LA TOURETTE, CHATELINEAU) ([46]).

La *termofobia* poi, i *sudori profusi,* le *macchie meningitiche* (bandes cérébrales), il *rossore della faccia,* ecc., presentati dalla nostra inferma, trovano la loro spiegazione in disturbi vasomotorii da parte del simpatico, e così deve dirsi del *sintoma di Charcot-Vigouroux* (GAUTHIER, RHEN ([47]), SANTANGELO), il quale del resto ha perduto oggi tutto quel valore diagnostico che gli si era voluto attribuire, poichè è stato rinvenuto anche in altre malattie, come l' isterismo (EULENBURG) ([48]).

Parimente i fenomeni avutisi dal lato del tubo digerente, quali la *bulimia,* il *vomito,* la *diarrea parossistica,* ecc., già ricordati da altri osservatori nel morbo di Flaiani (HAESSLLIN, ZIEMSSEN), fino all' ematemesi (MAUDE) ([49]) e alle emorragie intestinali (TESSIER), anche mortali (HIRSCH), traggono il loro momento causale nell' intossicazione dell'organismo.

Nella sfera della sensibilità non si ebbe nel caso mio, tranne alcune parestesie, altro di notevole, come per lo più avviene in questa malattia; da parte della motilità era ben manifesto il così detto *effoudrement,* descritto da diversi autori; del resto non atrofie muscolari, nè abolizione dei riflessi, come CHARCOT, MASSARO, ecc., avrebbero in tali casi osservato.

I disturbi psichici avutisi nella nostra ammalata (eccitabilità, irritabilità di carattere, facile emotività, vertigini, deliqui) sono assai comuni nella sindrome basedowiana, in cui possono ben raggiungere una maggiore gravità, fino alla *follia esoftalmica* (RENDU), alla *corea delle idee* (REYNOLDS [50]), alla *mania, melanconia* (HAY [51]), ecc., le quali dipenderebbero, per RAYMOND e SERIEUX, dal l'associarsi di psicosi distinte.

Nelle orine, da cui BOINET e SILBERT avrebbero estratto speciali ptomaine convulsivanti, non si ebbe, nel caso mio, che un leggiero aumento della tossicità; del resto non composti anomali, nè tanto meno glicosuria, come da taluni si è descritto, fino al vero diabete (SOUQUES e MARINESCO), che è stato in mano ai fautori della teoria bulbare uno degli argomenti più validi per localizzare la ma-

lattia in tale regione del sistema nervoso centrale, però non deve essere che un fortuito combinarsi delle due forme cliniche insieme.

Dato così un rapido sguardo ai fenomeni clinici che si sono osservati nella mia osservazione, in raffronto con quelli riscontrati dagli altri ricercatori, resta ora a spiegarci l'esito disgraziatamente letale, verificatosi nella nostra inferma in seguito all'atto operatorio, sebbene tutto avesse proceduto colla massima regolarità. Non sono in vero rare, oggi in special modo che molti di questi ammalati richiedono l'opera del chirurgo, le morti improvvise dopo un simile intervento. ALLEN STARR in una recente statistica riporta una mortalità assai rilevante negli operati in tali circostanze, la quale viene attribuita alla paralisi cardiaca (REHN) o allo schok operatorio (MARIE) ([52]) o all'entrata in circolo di grandi dosi di tossine ritenute nella glandula ammalata (BERARD, PONCET [53]) (*). D'altra parte è da notarsi però la frequenza dell' iperplasia del timo nel morbo di Flaiani (MÖBIUS, PAGGE), come anche in quelle altre malattie, dove esiste un' alterazione di qualche glandula vascolare sanguigna, quali l' idiozia mixedematosa, l'acromegalia, in cui esso subirebbe, per MARIE [54], una *fase di risveglio:* a questa si deve, secondo me, riferire nel caso mio la morte, nonchè alla cloronarcosi, più che ad altre cause, e le recenti emorragie avutesi nel sistema nervoso centrale e negli altri organi, come pure il verificarsi di simili accidenti dispiacevoli nel gozzo esoftalmico, anche per atti operatorii sugli altri visceri, all' infuori della tiroide (GLUCK e VANDERLINDEN), depongono in questo senso: e così io credo sia pure occorso nelle osservazioni di GLUCK ([55]), LEJARS ([56]), RECKLINGHAUSEN, SCHNITZLER ([57]), PALTAUF ([58]), DEBOVE ([59]), BRISSAUD ([60]), ecc., nelle quali seguì pure un eguale insuccesso, colla presenza di un timo voluminoso: del resto, che questo possa per la narcosi cloroformica, o anche indipendentemente da essa, produrre per sè stesso la morte, è stato non di rado osservato pure negli adulti (PICQUE ([61]), BIEDERT ([26]), NORDMANN, POTT, ecc.) a causa della sua tumefazione congestiva e conseguente compressione sulle prime vie respiratorie, nonchè sul cuore destro e sulle grosse vene.

Quest' iperplasia del timo nel morbo di Flaiani viene dai più ritenuta come un'espressione costituzionale di natura clorotica (ESCHERRISCH, PICQUE, MÜLLER),

---

(*) Per PONCET « ces désastres ne doivent être rapportés ni au choc ni à une infection septique, mais à une toxhemie thyroïdienne. ». — DEBOVE pensa egualmente che « la glande thyroïdienne irritée pendant l'opération a versé dans le sang une quantité anormale de suc thyroïdien, produisant des effets analogues à ceux qu'aurait produit une injection de ce même suc. — E TUFFIER è pure convinto « que les morts rapides sont des morts par empoisonnement thyroïdien aigu, provoqué par les manœuvres opératoires, la malaxation de la tumeur, et l'écoulement du suc thyroïdien dans la plaie ». E questa è anche l'opinione di alcuni altri (COSH, STARR); io non so però come con questa teoria possano interpretarsi quei casi di gozzo osoftalmico, in cui si ebbe morte improvvisa per atti operatorii su altri organi al di fuori della tiroide o nei quali, pur avendosi un simile esito letale, si riscontrò, nonostante, una tiroide molto piccola, e lo stesso ALLEN STARR ne riporta tre osservazioni.

che MARIE chiama *stato timico* (*), quantunque PALTAUF voglia sostenere non doversi parlare qui di una vera persistenza di tale glandula, ma piuttosto di uno sviluppo esagerato del tessuto linfatico retrosternale del mediastino: quest'ultimo modo di vedere non trova però il suo appoggio nella ricerca istologica del caso mio, la quale ci ha dimostrato, oltre ai caratteri macroscopici, trattarsi evidentemente di un vero e proprio timo: essa ci sta piuttosto a confermare l' idea che abbiamo a fare probabilmente con una speciale disposizione congenita del sistema linfatico, partecipandovi principalmente il timo, insieme a tutti i follicoli linfatici del corpo, i quali erano fortemente iperplastici (faringe, tonsille, milza): a meno che, cosa meno probabile, tenuto conto dei risultati sperimentali di TARULLI, LOMONACO (63), ABELOUS, BILLARD (64), che dimostrano in questa glandula una funzione antitossica, nonchè degli effetti terapeutici ottenuti colla sua somministrazione da MICULICZ (65) e da OWEN (66), non si abbia invece un'ipertrofia fisiologica compensatrice nel timo, come ROGOWITSCH, STIEDA (67), SCHÖNEMANN (68), HOFMEISTER (69) hanno trovato nell'ipofisi degli animali tiroidectomizzati, e come pare avvenga nell' idiozia mixedematosa.

Per quel che riguarda l'anatomia patologica, il caso mio è in quanto al sistema nervoso centrale e periferico quasi del tutto negativo: nessuna lesione degenerativa, nè atrofica si riscontrò nel corpo restiforme, come vuol MENDEL (70), dove si è voluto per la vicinanza dei nuclei del vago e del simpatico creare un *centro basedowiano* (BIENFAIT 71), colla cui lesione si potrebbe, per TARTUFI, FILEHNE, SEELIGMÜLLER, produrre sperimentalmente alcuni dei sintomi cardinali della malattia di Flaiani: parimente nessuna alterazione apprezzabile si potè rilevare nelle olive (CHEADLE), nel fascio solitario (BARIÉ, MENDEL), nelle fibre longitudinali dalle olive alle eminenze quadrigemelle (NEUMANN); nè si trovarono fatti infiammatorî in corrispondenza del nucleo dell'abducente (WHITE 72), nè parziali rammollimenti del midollo allungato (KLARK), come i diversi autori hanno descritto.

Le emorragie capillari, da me riscontrate nel pavimento del IV ventricolo e nel midollo spinale, con molta probabilità debbono attribuirsi, sia per la loro diffusione, sia in particolar modo per la loro data recente, alla narcosi cloroformica e all'asfissia consecutiva, che fu, come ho già accennato, la causa possibile della morte: del resto emorragie simili sono ricordate in questa malattia anche da MARTIN, BRUHL, LARVENES, RAYMOND nel pavimento del IV ventricolo e nel midollo allungato, massime in vicinanza del corpo restiforme (WHITE) e del nucleo del vago (GOWERS, SIEMERLING).

(*) Per MARIE nel morbo di Flaiani « le corps thyroïde est atteint et foncièrement atteint à tel point que son altération détermine la reviviscence de glandes homologues. Peut-être cette considération sera-t-elle de nature à influer pour une certaine part dans l' idée que nous devons nous faire sur la nature de cette maladie, qui pourrait bien n'être pas une nevrose aussi pure qu'on tend à la croire ».

Quel che invece richiama l'attenzione nel midollo spinale, si è nel caso mio l'aspetto strano, proliferante del canale centrale, che io ho minutamente descritto nel reperto istologico. È questo fatto da ritenersi come una semplice deviazione dal tipo normale o deve venir classificato tra i processi patologici e più specialmente tra le forme di siringomielia?

Difficile è il poter dire quando debba ritenersi come morbosa la forma del canale centrale, tanta è la varietà sua, pur restando sempre nel campo normale; in genere esso si allontanerebbe, per Brissaud, tanto più dal tipo fisiologico in ragione dell'età, del livello e delle malattie anteriori o coesistenti del midollo, le quali ci fanno appunto credere per verosimile l'origine patologica di tali anomalie del canale centrale (Joffroy). Nella mia osservazione non si ha insieme veruna lesione midollare, d'altra parte il grado di proliferazione, l'irregolarità e la molteplicità delle vegetazioni ependimali, le quali sembrano avere origine probabilmente dalle cellule più profonde del canale (*cellules de remplacement* di Brissaud), confermano la natura morbosa di questa formazione epiteliale: la proliferazione nevroglica attorno non è che un elemento secondario dovuto forse in parte alla trasformazione in glia delle cellule ependimali (Hoffmann).

Non si può in vero negare a questo processo una certa rassomiglianza con quelle forme di siringomielia (*), dove la cavità sembra derivare soprattutto dal canale centrale: anzi Joffroy e Achard [73], che hanno studiato un caso di formazione ependimale simile al mio, ma meno accentuato, credono per questi fatti che in certe siringomielie la gliosi non sia in fondo che un elemento sopraggiunto, per cui vengono così a conciliarsi le forme di vegetazione esagerata dell'ependima con un certo grado di iperplasia nevroglica, con quelle in cui si ha primitivamente la proliferazione neoplastica della glia sotto forma di un vero tumore gliomatoso. Del resto sappiamo pure che oltre alla tabe (Marinesco [74], Timotheef [75], Wiener [76], Charcot), all'acromegalia (Lanceraux) [77], al diabete (Budde [78], Schmidt), alla sclerodermia (Jeanselme [79]), può il morbo di Flaiani associarsi anche alla siringomielia (Achard) [80]; perciò, concludendo, con molta probabilità nel caso mio deve trattarsi di una forma iniziale di siringomielia, la quale non saprei dire al certo se sia veramente primaria o se nel suo meccanismo di formazione giuochi una parte principale l'intossicazione tiroidea, tanto più che negli animali avvelenati colla tiroidina si sono riscontrate simili infiammazioni dell'ependima (Angiolella) [81]; del rimanente non credo che quest'alterazione del canale centrale fosse ancora arrivata a tal grado da influire sulla sintomatologia offertaci dalla nostra inferma, nella quale non si ebbe verun disturbo di sensibilità; nondimeno ho voluto richiamarvi l'attenzione, tanto più che modificazioni, sebbene più leggiere, dell'epitelio ependimale, consistenti per lo più in un restringimento marcato o nell'obliterazione del canale con l'ispessimento

(*) Per Marinesco la syringomyelie typique relève de la prolifération de l'epithelium ependymaire. (Congr. franç des méd. alien. et neurol. Bordeaux, 1895).

della nevroglia, sono state nel morbo di Flaiani descritte anche da altri, fino a una vera ependimite (*).

Nel sistema nervoso periferico i gangli del simpatico, i quali vennero in special modo presi di mira e studiati dai sostenitori della teoria simpatica, che vi notarono, più di frequente nel ganglio cervicale inferiore, ora un impicciolimento (Eulenburg, Hopfengärtner, Guttmann, Vulpian), ora un ingrandimento (Lanceraux, Recklinghausen), con ispessimento del connettivo interstiziale (Virchow, Lacoste, Hermann) accompagnato o no da infiltramenti leucocitici (Greenfield, Hezel) o da processi atrofici e degenerativi degli elementi nervosi (Ebstein), non presentano invece nella mia osservazione che leggiere alterazioni di poco conto e di nessun valore patogenetico, poichè lesioni, magari più accentuate, sono state riscontrate anche nei morbi i più svariati, e nei diversi processi infettivi e tossici (Cavazzani) (82), per cui la ricerca istologica a questo riguardo può dirsi pure negativa, come lo è per il vago, in accordo coi reperti di Ollivier, Wilks, Möbius (83), Egel, Mendel, ecc.

In quanto poi alle alterazioni da me rinvenute nella tiroide, in cui alcuni vedono l'origine primaria della sindrome tiro-esoftalmica, esse non appoggiano l'idea di Renaut (84), il quale ha descritto in questa malattia una speciale forma di *cirrosi ipertrofica tiroidea*, che sarebbe d'ostacolo, per la sclerosi intralobulare, all'assorbimento della secrezione della glandula per le vie linfatiche, come avviene in condizioni fisiologiche, per cui esso dovrebbe così farsi invece per le vene: con ciò non potendo la *tirocolloina* depurarsi, specie per la distruzione dei suoi prodotti tossici (Picot e Jaboulay) (85), attraverso il sistema linfatico, produrrebbe l'avvelenamento prima del sistema nervoso, poi di tutto l'organismo.

Questa teoria, quantunque molto ingegnosa e geniale, non ha in vero un valido fondamento anatomico: così nel caso mio non si ha affatto da parte del tessuto interstiziale veruna proliferazione, tranne un leggerissimo ispessimento, che non spiega quell'impedimento alla circolazione linfatica, invocato da Renaut.

Altri autori hanno trovato invece nel morbo di Flaiani alterazioni diverse della tiroide, che consistono prevalentemente nella distensione cistica di una gran parte delle vescicole tiroidee, talora con tendenza alla neoformazione adenomatosa, con scomparsa più o meno estesa della sostanza colloide, il connettivo per lo più leggermente ispessito, in certi casi invece fortemente sclerotico, con infiltramenti linfoidi, fino a una vera tiroidite (Vassale) (86), e con vasi distesi e congesti, o irregolarmente dilatati (Ehrlich, Grasset). Queste lesioni, quantunque costanti, non sono specifiche (Brissaud), poichè si riscontrano anche in tiroidi di individui morti per tutt'altre malattie, nè differiscono, per Joffroy e Achard, da quelle dei gozzi comuni, anzi questa uniformità spiegherebbe per questi autori i così detti falsi gozzi esoftalmici, che dovrebbero raggrupparsi coi veri.

(*) Pisenti ha notato pure piccole cavità siringomieliche nella sostanza grigia spinale degli animali stiroidati (Congresso intern. di medicina 1894).

Nel caso mio quel che predomina nel tessuto glandulare si è la proliferazione esuberante, adenomatosa dell'epitelio tiroideo, con trasformazione delle piccole vescicole in ammassi di cellule granulose, i quali rappresentano, secondo alcuni, una riserva fisiologica di tessuto secretivo (Greenfield), per altri sono porzioni di glandula restate allo stato fetale (Wölfler) o vegetazioni dell'epitelio, che darebbero luogo alla formazione del gozzo nodulare (Virchow).

Ed ora quali conclusioni possiamo noi trarre riguardo alla etiologia del morbo di Flaiani, dallo studio complessivo, clinico e anatomo-patologico, di questa mia osservazione?

Noi dobbiamo prima di tutto escludere che si tratti qui di un'affezione del sistema nervoso a base anatomica, poichè integra era nel caso mio la regione bulbo-protuberanziale, dove molti ammettono la sede più frequente della lesione causale: del resto un simile resultato negativo ottennero egualmente nelle loro ricerche Bristowe, Savage, Hammer, Mosler, Joffroy e Achard, Köppen, Goldscheider, ecc., e tanta è poi la molteplicità delle lesioni nervose descritte dai diversi autori in questa forma nervosa, che dimostra per sè stessa la loro non specificità, come per la loro incostanza e accidentalità non possono invero servire di fondamento a veruna ipotesi patogenetica (Buschaw), e non hanno che una importanza secondaria, non un' entità etiologica (Strübing) ([87]); anzi questa differente localizzazione dei vari focolai patologici indica che l'agente patogeno non sempre attacca la stessa regione (Müller), *d'ailleurs il est impossible de trouver là une base sérieuse pour une théorie générale* (Joffroy).

Per la stessa ragione l'osservazione mia depone contro i sostenitori della teoria simpatica, la quale del resto ha perduto oggi molti dei suoi aderenti, perciocchè alcuni sintomi, come l'esoftalmo e la tachicardia, si dovrebbero all' eccitazione del simpatico, altri invece, come il gozzo, alla sua paralisi: solo ultimamente si è voluta rialzare da Jaboulay ([88]) e poi da Faure ([89]), i quali avrebbero in casi clinici avuto buoni risultati dalla resezione bilaterale del simpatico cervicale: ma questi effetti sono, secondo me, più sintomatici che radicali, in quanto che in tal modo si riesce a far scomparire quei fenomeni clinici che vengono secondariamente in scena per mezzo del gran simpatico colpito, come il sistema nervoso centrale, dall' intossicazione generale, ma non si giunge a toglier di mezzo la causa vera di tutto questo, la quale si trova appunto nella tiroide (*).

Ed è a questa glandula che dobbiamo piuttosto rivolgere tutta la nostra attenzione, poichè è in essa, e non altrove, che noi abbiamo trovato le alterazioni

(*) Un'ultima osservazione di Gerard-Marchant (Acad. de Médec. de Paris, giugno 1897) viene a confermare questa mia opinione: si tratta di un caso di morbo di Flaiani, operato appunto colla resezione del gran simpatico, in cui dopo breve tempo dall'intervento sono ricomparsi i sintomi classici della malattia. Del resto, tanto la tiroidectomia quanto la resezione del gran simpatico, per lo stesso (Doyen. *Congr. franç. de chir.*, ottobre 1897), « ont le même but, l' une supprimant la sécrétion throïdienne en supprimant la glande, l'autre agissant indirectement d'une manière analogue »

più notevoli; le quali se non si possono dire proprie esclusivamente del morbo di Flaiani, perciocchè sono state descritte anche in altre forme di gozzo, pure sembra che dimostrino da parte sua un attività esagerata: se poi queste siano primarie o secondarie a disturbi semplicemente funzionali della regione bulbo-protuberanziale, come vogliono oggi la maggior parte degli osservatori, non saprei dirlo, non trovando alla ricerca istologica verun fatto che possa darcene una conferma. A me pare che nel caso mio, in cui, deve notarsi, non esisteva veruna traccia di quella predisposizione ereditaria, invocata in simili circostanze a spiegare l'iperstenia bulbo-pretuberanziale, necessaria perchè il trauma psichico possa avere il suo campo d'azione, si debba invece tener conto della grave discrasia cloro-anemica, esplicatasi in vita assai precocemente con sintomi abbastanza gravi, dovuti forse in parte all'intossicazione tiroidea già in corso, e confermata poi evidentemente dal reperto anatomico coll'iperplasia del timo e di tutto il sistema linfatico: è probabile perciò che questa abbia potuto dapprima influenzare la funzione tiroidea, nel senso di un' alterazione specialmente qualitativa della secrezione, la quale abbia fatto ben presto risentire il suo effetto dannoso sul sistema nervoso centrale, e che questo a sua volta, per una causa occasionale qualunque, anche di poco rilievo, abbia dato luogo di seconda mano allo sviluppo di tutta la fenomenologia classica della malattia, ma in special modo dello struma già in via di sviluppo, il quale poi prende il sopravvento su tutto il quadro, aggravandone i sintomi più notevoli, coll'avvelenare più o meno lentamente l'organismo per le modificazioni qualitative e specialmente quantitative (ipertiroidizzazione) del suo secreto.

In tal guisa si spiegano quei gozzi esoftalmici, che si sviluppano in seguito alla gravidanza, all'epoca delle regole, ecc., per l'intimo rapporto che esiste tra queste manifestazioni della vita sessuale e la tiroide, come pure molti di quei casi che alcuni ammettono in via riflessa, per malattia dell'apparato genitale o per certi morbi infettivi, devono interpretarsi, secondo il mio modo di vedere, come dipendenti dalle influenze che questi processi esercitano sulla funzione tiroidea. Così si spiega egualmente quella speciale suscettibilità bulbare, ammessa dagli autori come ereditaria, la quale non è invece che un'espressione dell' intossicazione latente dell'organismo.

È probabile che nelle forme a decorso piuttosto rapido, com'è la mia osservazione, non si abbia nella tiroide quella proliferazione fibrosa del tessuto interstiziale, voluta dal Renaut, la quale viene con molta probabilità in seguito, nei casi invece di lunga durata, forse per l'ipertiroidizzazione generale, come le esperienze di Ballet e Enriques sui cani avrebbero dimostrato; questo sviluppo connettivale esagerato, portando poi all'obliterazione delle vescicole tiroidee, e all'atrofia dell'epitelio glandulare, ci darebbe la spiegazione del mixedema e del cretinismo (Farner [90]), che possono raramente succedere al gozzo esoftalmico.

Questa maniera di intendere il meccanismo patogenetico del morbo di Flaiani

è quella che più delle altre si adatta nel caso mio all'interpretazione dei fatti clinici: del resto non è punto una teoria nuova, poichè già fin dalle nostre prime conoscenze di questa malattia si ventilò l'idea che certi disturbi della crasi sanguigna potessero per avventura esserne la causa (Basedow, Bouillaud), e in questi ultimi tempi si è cercato nuovamente di stabilire da alcuni un simile rapporto etiologico tanto per azione diretta (Hürthle [91], Eulenburg) che indiretta (Guttmann) sulla tiroide.

Intesa in questo senso, la teoria tiroidea si presenta la più accettabile e fondata sui reperti anatomo-patologici negativi da parte del sistema nervoso: del resto essa ha in suo favore molti fatti ormai bene accertati, quali: il tiroidismo sia sperimentale (Lanz, Trackewski, Ballet e Enriques) che in seguito alla cura tiroidea (Marie, Murray, Clay, Shaw, Bouchard, Beclère), che ne ripete o ne accentua la sintomatologia, gli effetti favorevoli della tiroidectomia e dannosi della tiroidina, il contrasto col mixedema, che sappiamo dipendere da atrofia della tiroide, le alterazioni costanti, quantunque non specifiche, di questa glandula, lo svilupparsi del morbo di Flaiani in persone già gozzute (Broca, Brissaud, Lamy, Lasvènes [92]), la grande diversità dei sintomi osservati in questa malattia e la mancanza di un reperto anatomico costante (Reinhold), il potere antitossico degli altri organi (fegato, rene, mucosa intestinale) e così via dicendo.

È vero che a questi si contrappongono dai fautori della teoria nervosa altrettanti argomenti pure assai degni di considerazione, quali: il non prodursi, nell'ipertiroidizzazione, dell'esoftalmo e del segno di Gräfe, che pare persistano pure dopo la tiroidectomia (Krönlein), i gozzi esoftalmici riflessi (Brissaud) o secondari a emozioni (Marie), il loro associarsi a malattie sicuramente nervose, le alterazioni non specifiche della tiroide, l'analogia colle altre glandule, la cui esagerazione funzionale è sotto l'influenza del sistema nervoso, ecc., ecc.

Però, intesa nel senso sovraccennato, la teoria tiroidea concilia questi ultimi fatti cogli altri in suo vantaggio: quel che poi vi ha di certo in tutto questo si è che pur ammettendo il *primum movens* nel bulbo o nella tiroide, essa viene a prendere il primo posto nella patogenesi dei sintomi, perciò contro quella si sono rivolti oggi tutti gli sforzi della terapia, la quale ha dovuto per il passato seguire nel loro avvicendarsi le svariate teorie predominanti nei diversi tempi.

Dapprima i partigiani dell'omoterapia tentarono la somministrazione della glandula tiroide fresca o in polvere, o dei suoi molteplici estratti (tiroidina di Baumann [93]), thyroantitossina di Fränkel, ecc.), dalla quale pochi soltanto ebbero dei vantaggi (Bruns [94]), Reinhold, Voisin), i più ne hanno avuto notevole aggravamento dei sintomi e fenomeni di ipertiroidizzazione (Canter, Kocher [95]), Ohls [96]), Auld [97]), Dreyfus-Brisac [98]), difatti « *s'il est un traitement illogique de la maladie de Basedow, c'est bien à coup sûr celui qui consiste dans l'ingestion de lobes thyroïdiens!* » (Brissaud).

In seguito a questi ultimi fatti e al progredire delle nostre cognizioni sul

conto della tiroide si è ricorso poi alla cura chirurgica sia colla *legatura delle arterie tiroidee* (Trendelenburg, Rydigier), sia coll'*exotiropessia* (Poncet) o colla *tiroidectomia parziale* (Lister, Ollier, Tillaux); e oggi si può dire che la maggior parte degli operatori ne siano diventati partigiani (Kocher, Mikulicz, Krönlein), e in ispecial modo della tiroidectomia, la quale avrebbe dato l'82-83 °|₀ di successi (Heidenreich), tolti i pochi casi di *tetania operativa* (Eiselsberg) o *mixedema operatorio* (Reverdin), e gli accidenti letali postoperatorii, di cui ho già estesamente parlato. Marie ([99]) ha sostenuto ultimamente che i resultati buoni dalla cura chirurgica si hanno soltanto nei gozzi esoftalmici, che egli chiama *basedowifiés*, cioè preceduti per lungo tempo dal comune struma, mentre nel vero morbo di Flaiani l'intervento sarebbe nullo, se non dannoso: Tillaux ([100]) vuol parimente che siano giustiziabili coll'atto operatorio solamente quei casi in cui esiste una ipertrofia tale della tiroide, che agisca per compressione sul fascio nerveo-vascolare del collo: per Eulenburg questa cura sarebbe pure per lo più inutile, perchè il gozzo si riprodurrebbe.

Le statistiche parlano però chiaro sugli effetti benefici della tiroidectomia parziale, (Kocher, Péan), ed oggi essa resta sempre il mezzo curativo più razionale e con maggiori probabilità di successo, del morbo di Flaiani, poichè toglie di mezzo una gran parte dell'organo che, sia pur secondariamente, s'impone colla sua azione dannosa sopra tutto l'organismo e in ispecie sul sistema nervoso centrale. Se possono talora avvenire imprevedibili insuccessi, come nel caso mio, questi sono fortunatamente piuttosto rari, per cui è alla cura chirurgica che dobbiamo oggi ricorrere in tale malattia, la quale sebbene possa di rado anche guarire o migliorare per sè stessa (Williamson) ([101]), pure si mostra per lo più refrattaria a qualsiasi terapia medica.

Non voglio dire con ciò che, tenuto conto dell'influenza causale che i disturbi della crasi sanguigna sembrano avere sul morbo di Flaiani, non si debba, per lo meno sull'inizio della malattia, mettere in pratica, come Eulenburg ha pure raccomandato nell'ultimo Congresso tedesco di Medicina interna (Berlino, giugno 1897), tutti quei mezzi curativi che favoriscono e regolarizzano la nutrizione e l'ematopoiesi.

CONCLUSIONI.

Per cui riassumendo, dallo studio clinico e anatomo-patologico dell'osservazione da me riportata possiamo venire alle conclusioni seguenti:

1. che i traumi psichici sono la causa occasionale più frequente del morbo di Flaiani;

2. che le malattie discrasiche favoriscono indirettamente, o direttamente

agendo sulla funzione tiroidea, anche senza veruna predisposizione ereditaria manifesta, lo sviluppo di questa malattia;

3. che il quadro sintomatologico può stabilirsi in brevissimo tempo in modo completo e la malattia assumere un decorso assai rapido;

4. che il caso mio conferma la svariata sintomatologia caratteristica di quest'affezione;

5. che possono improvvisamente aversi, in seguito alla tiroidectomia, accidenti postoperatorî letali, dovuti molto probabilmente alla persistenza del timo ipertrofico, frequente in questa forma morbosa, nonchè alla cloronarcosi;

6. che la mia osservazione è dal punto di vista anatomo-patologico completamente negativa rispetto al sistema nervoso, tranne la formazione ependimale del canale centrale midollare, che non ha però con molta probabilità verun rapporto causale nella patogenesi della malattia;

7. che il mio reperto anatomico conferma, coll'iperplasia del timo e di tutto il sistema linfatico, l'esistenza in questi infermi di una speciale disposizione congenita del sistema linfatico che altera la crasi sanguigna;

8. che le alterazioni della tiroide nel caso mio, quantunque non specifiche, indicano un'esagerazione funzionale di questa glandula;

9. che mettendo in rapporto i fatti clinici con quelli anatomo-patologici, l'osservazione mia esclude le teorie simpatica e nervosa a base anatomica, mentre appoggia la teoria tiroidea, nel senso di un'alterazione qualitativa e quantitativa della secrezione della tiroide, in rapporto con un grave disturbo nella crasi sanguigna;

10. che perciò la cura chirurgica, e in special modo la tiroidectomia parziale, è oggi il mezzo curativo più razionale nel morbo di Flaiani, dopo avere espletato tutti quei rimedi teraupeutici che favoriscono e regolarizzano la nutrizione e l'emopoiesi.

Spiegazione delle Figure.

Figura 1ª — Sezione del midollo dorsale medio. Formazione ependimale del canale centrale. Ingr. Ocul. 3. Obiett. A. Zeiss.

a) sostanza grigia centrale del midollo;

c) nevroglia fortemente ispessita;

e) cordoni posteriori;

d d' d'') digitazioni del canale centrale con proliferazione dell'epitelio;

n) cordoni anteriori.

Figura 2ª — Sezione del midollo dorsale medio. Digitazione del canale centrale. Ingrand. Ocul. 3. Ob. DD. Zeiss.

a) sostanza grigia centrale del midollo;

b) epitelio ependimale fortemente proliferato;

c) nevroglia ispessita;

d) fibre nervose collaterali varicose della sostanza grigia, in vicinanza della formazione ependimale.

FIGURA 3ª — Sezione della glandula tiroide ipertrofica. Ingrand. Ocul. 3. Ob. C. Zeiss.
a) vescicole tiroidee trasformate in ammassi di piccole cellule granulose;
b b') vescicole tiroidee con trasformazione cistica e con vegetazioni papillari dell'epitelio proliferato;
c) connettivo interstiziale normale;
d) follicolo linfatico ipertrofico.

Letteratura.

(1) JOFFROY e ACHARD, *Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow.* Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path. n. 6, 1893.

(2) VASSALE, *Ulteriori esperienze intorno alla glandola tiroide.* Arch. Ital. de Biologie, tome XVII, fasc. II, 1892.

(3) GLEY, *Sur le fonctionnement de la glandule thyroïde et la maladie de Basedow.* Bordeaux, 1895.

(4) EULENBURG, *Basedow'sche Krankheit u. Schilddruese.* Deutsche medic. Woch., 4 ottobre 1894.

(5) VERMEHREN, *Ricambio materiale dopo l'uso della tiroide.* Deut. med. Woch., 48, 1893.

(6) SGOBBO e LAMARI, *Sulla funzione della glandula tiroide.* Riv. clin. e terap., agosto 1892.

(7) NOTHINE, *Pathogenie de la cachexie strumiprive: la tyroproteïde.* Sem. médic., pag. 138-139, 1895.

(8) TRICOMI, *Tre casi di M. di Basedow curati chirurgicamente con ottimo esito.* X Congr. chir. della Soc. ital. di chir., ottobre 1895, Roma.

(9) PETERSON, *Note on the etiology of Grave's disease.* Lancet, 2 juin 1894.

(10) HAMMOND, *Contribution to the study of exophtalmic goitre.* New-York medical Journal, Vol. LI, 1890.

(11) BUSCHAN, *Die Basedow'sche Krankheit.* Leipzig.

(12) BRISSAUD, *Corps thyroïde et maladie de Basedow.* Congr. franc. des méd. alien. et neurol. Bordeaux, agosto 1895.

(13) BRISSAUD, *Maladie de Basedow.* Le Bulletin médical., n. 63, 1895.

(14) KRONTHAL, *Die Basedow'sche Krankheit.* Berlin. klin. Woch., luglio 1893.

(15) FRAENKEL, *Gozzo esoftalmico familiare.* Club. med. di Vienna, gennaio 1894.

(16) RAYMOND, e SERIEUX. *Maladie de Basedow et dégénération mentale.* Revue de Médecine, n. 12, 1892.

(17) MUELLER, *Beiträge zur Kenntniss der Basedow'sche Krankheit.* Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 4., H. 4-5, 1893.

(18) GAUTHIER. *Du goître exophtalmique consideré au point de vue de sa nature et des ses causes.* Revue de Médec., n. 5, 1890.

(19) EHRLICH, *Ueber Morbus Basedowii im kindlichem Alter.* Berlin. 1890. Inaug.-Diss.

(20) STEINER, *Ueber Morbus Basedovii in kindlichem Alter.* Arch. f. Kinderheilk. Vol. XX, ff. 5-6.

(21) BUSCHAN, *Critica delle teorie moderne del morbo di Basedow.* Wiener medic. Wochenschr., n. 51-52, 1894, n. 1, 1895.

(22) BUCQUET, *Goître exophtalmique et grossesse.* Thèse de Paris, 1895.

(23) IMPACCIANTI, *Morbo di Basedow nel corso di una polmonite.* Soc. Lancis. degli Osped. di Roma, dicembre 1892.

(24) DEMME, *Basedow'sche Krankheit nach Scharlach.* Mittheil. aus dem Gebiete der Kinderheilk., ecc.

(25) COLLEY, *Ueber Morbus Basedowii nach Influenza.* Verhandlungen der Medic. Vereins in Greifswald. Iahrg., 1890-91.

(26) BALLET et ENRIQUES, *Corps thyroïde et maladie de Basedow.* Congr. franç. des méd. alien. et neurol. Bordeaux, agosto 1895.

(27) GAUTHIER, *Dei gozzi esoftalmici secondari o sintomatici.* Lyon médical, n. 2-3-4, 1893.

(28) LEFLAIVE, *Del gozzo esoftalmico chirurgico.* Le Bulletin médical, giugno 1892.

(29) MUSCHOLD, *Un caso di M. di Basedow guarito mediante un'operazione al naso.* Deut. med. Woch., n. 5, 1892.

(30) GAUTHIER, *Corps thyroïde et maladie de Basedow.* Lyon médical, 1° settembre 1895.

(31) PEIPER, *Demonstration eines Falles von acutem Morbus Basedowii.* Verhandlung. des Med. Vereins in Greifswald. Iahrg. 1890-91, pagina 151.
(32) CHARCOT, *Maladie de Basedow.* Gaz. hebd. de Méd. et Chir., n. 12, 1889.
(33) MARIE, *Sur la nature de la maladie de Basedow.* Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 23 febbraio 1994.
(34) LEMKE, *Ueber Diagnose u. Theorie des M. Basedowi.* Deutsche med. Woch. n. 51, 1894
(35) v. HAESSLIN, *Neues zur Pathologie des M. Basedowii.* Deutsche Med. Woch, 2, 1896.
(36) MASSARO, *Su di un caso di gozzo esoftalmico.* Rif. medica, vol. IV, 1893.
(37) GUTTMANN, *Un sintoma patognomonico del gozzo esoftalmico.* Soc. di Med. int. di Berlino, febbraio 1893.
(38) RICHE, *Le goître exphtalmique. Interprétation nouvelle.* Thèse de Paris, 1896.
(39) VÖLKEL, *Ueber einseitigen Exophtalmus bei M. Basedowii.* Inaug. Diss.-Berlin, 1890.
(40) HITSCHMANN, *Beitrag zur Casuistik des M. Basedovii.* Wiener klin. Woch. 49-50, 1894.
(41) FRIDENBERG, *Morbo di Graves con sintomi monoculari e ipertrofia unilaterale della tiroide.* Medical Record, 13 luglio 1895.
(42) GROOK, *Gozzo esoftalmico.* New York Medical Journal, 7 aprile 1894.
(43) GREENFIELD, *Di alcune malattie della glandula tiroide.* British Medical Journal, 9 dicembre 1893.
(44) HUGH, *Il sintoma di Bryson nel morbo di Graves.* New York Medical Journal, 9 febbraio 1895.
(45) BRYSON, *Exophtalmic Goitre.* Post Graduate New York, 1891-92, vol. VII, p. 269.
(46) CHATELINEAU, *Contribuzione allo studio della nutrizione nello stato normale e nella febbre del gozzo esoftalmico.* Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1889.
(47) REHN, *Ueber Morbus Basedowii.* Deutsche med. Woch., n. 12, 1894.
(48) EULENBURG, *Ueber den diagnostischen Werth des Charcot-Wigouroux'schen Symptom's bei Basedow'sche Krankheit.* Centralb. f. klin. Medic., 1, 1890.
(49) MAUDE, *Crises of the digestive tract in Grave's disease.* The Practitioner, sept. 1891.
(50) REYNOLDS, *A contribution to the clinical history of Grave's disease.* Lancet, mai 1890.
(51) HAY, *Exophtalmic goitre with mental disease.* The Medical Age, june 1891.
(52) MARIE, *Thyroïdectomie mortelle dans la maladie de Basedow.* Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 15 gennaio 1897.
(53) PONCET, *Cura chirurgica del gozzo esoftalmico.* Soc. de Chirurgie de Paris, 3 marzo 1897.
(54) MARIE, *Sulla fase di risveglio del timo.* Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 15 febbraio 1893.
(55) GLUCK, *Gozzo e persistenza del timo.* Berl. med. Gesellsch., 14 marzo 1894.
(56) LEJARS, *De l'intervention opératoire dans le goître exophtalmique.* Soc. de Chirurgie de Paris, 10 febbraio 1897.
(57) SCHNITZLER. Comunicaz. alla i. r. Società dei medici di Vienna, maggio 1894.
(58) PALTAUF, Comunicaz. alla K. K. Gesellschaft. der Aerzte in Wien, maggio 1894.
(59) DEBOVE, *Thyroïdectomie mortelle dans la maladie de Basedow.* Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 15 gennaio 1897.
(60) BRISSAUD, Leçons sur les maladies nerveuses. Salpêtrière 1893-94.
(61) PICQUE, *Sulla presenza di un timo voluminoso in un bambino.* Soc. de Chirurgie de Paris, aprile 1895.
(62) BIEDERT, *Esito letale per ingrossamento del timo.* Berlin. klin. Woch., n. 26, 1896.
(63) TARULLI e LOMONACO, *Sugli effetti dell'asportazione del timo.* Soc. Lancis. degli Ospedali di Roma, maggio 1894.
(64) ABELOUS e BILLARD, *Sur la fonction du thymus.* Soc. de Biologie de Paris, luglio 1896.
(65) MIKULICZ, *Trattamento del M. di Basedow.* 24° Congr. della Soc. tedesca di Chirurgia, Berlino, aprile 1895.
(66) OWEN, *Contributo alla cura del gozzo esftalmico.* Manchester. LXIV Congr. della Soc. med. britannica, giugno 1896.
(67) STIEDA, *Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddruese.* Beiträge zur path. Anat. u. allg. pathol. Bd. VII, 1890, H. 4.
(68) SCHÖNEMANN, *Hypophysis und Thyreoidea.* Arch. f. pathol. Anat., Bd. 129, 1892, H. 2.
(69) HOFMEISTER, *Delle conseguenze della tiroidectomia.* Beiträge zur Klin. Chirurgie. Bd. XI, H. 2, 1894.
(70) MENDEL, *Zur pathol. Anatomie des M. Basedowii.* Deutsche med. Woch., Jahrg. 18, n. 5, 1895.
(71) BIENFAIT, *Morbo di Basedow.* Lyon médical, n. 15, 1895.
(72) HALE WHITE, *The pathology of the central nervous system in exophtalmic goître.* The British Medical Journal, 30, 1889.
(73) JOFFROY e ACHARD, *Contribution à l'étude de l'inflammation de l'ependyme de la moelle épinière.* Arch. de Med. exper. et d'Anat. pathol., n. 1, 1895.
(74) MARIE e MARINESCO, *Coïncidence du tabes et de la maladie de Basedow.* Revue neurologique. Année I, 1893, Paris.
(75) TIMOTHEEFF, *Ueber die Complication des M. Basedowii mit der Tabes dorsalis.* Berlin, 1893. Inaug.-Diss.
(76) WIENER, *Ueber einen Fall von Morbus Basedowii mit Tabes incipiens.* Berlin., 1891. Inaug -Diss.
(77) LANCERAUX, *Acromegalia con gozzo esoftalmico e glicosuria.* Hôtel-Dieu., 1895.
(78) BUDDE, *Morbus Basedowii komplicirt mit Diabetes mellitus.* Neurol. Centralbl., 4, 1891.
(79) JEANSELME, *Coexistence du goître exophtahmique et de la sclérodermie.* Assoc. franç. pour l'avanc. des sciences. Caen., 1894.
(80) JOFFROY e ACHARD, *Syringomyelie non gliomateuse associée à la maladie de Basedow.* Arch de Med. exper. et d'Anat. path., n. 1, 1891.

(81) ANGIOLELLA, *Sull'avvelenamento sperimentale da tiroidina.* Annali di Neur., fasc. II, 1897.

(82) CAVAZZANI A., *Delle alterazioni istologiche del simpatico nelle malattie infettive e nelle intossicazioni.* Rif. medica, vol. II, 1894.

(83) MÖBIUS, *Ueber die Basedow'sche Krankheit.* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk, I, 1892.

(84) RENAUT, *Corps thyroïde et maladie de Basedow.* Congr. franç. des méd. alien. et neurol. Bordeaux, agosto 1895.

(85) PICOT e JABOULAY, *Cura chirurgica del gozzo mediante l'exotiropessia.* Hôtel-Dieu de Lyon. Bulletin médical, n. 11, 1894.

(86) VASSALE, *Sulle alterazioni della tiroide in un caso di M. di Basedow.* Resoconto del IX Congr. freniatrico in Firenze, 1896.

(87) STRUBING, *Sulla stimolazione meccanica del vago nel M. di Basedow.* Wiener med. Presse, n. 45, 1894.

(88) JABOULAY, *Des effets de la section du sympathique cervical dans la maladie de Basedow.* Semaine médicale. Annexes, p. CL, 1896.

(89) FAURE e RECLUS, *Resection bilaterale du grand sympathique dans les goître exophtalmique.* Acad. de Médecine de Paris, 22 giugno 1897.

(90) FARNER, *Beiträge zur patholog. Anatomie des M. Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Struma.* Arch. f. path. Anat. u. Physiologie CXLIII, 3.

(91) HURTHLE, *Basedow'sche Krankheit u. Schilddruese.* Deut. med. Wochenschr., 1894.

(92) LASVÈNES. *De la maladie de Basedow développée sur un goître ancien.* Paris, 1891.

(93) BAUMANN, *Ueber die Wirksamkeit des Tyroiodins.* Muench. med. Wochenschr., 19 maggio 1896.

(94) BRUNS, *Sur le traitement du goître par l'ingestion de substance thyroïdienne.* Beiträge zur klin. Chir., 1, XIII, 1893.

(95) KOCHER, *Dei nuovi metodi di trattamento del gozzo e delle conclusioni che se ne può trarre dal punto di vista della funzione della tiroide.* Corresp.-Bl. f. Schweizer. Aerzte, 1, 1895.

(96) OHLS, *Cura del gozzo e del M. di Basedow coll'uso della tiroide.* New York Medical Journal, settembre 1895.

(97) AULD, *Cura del M. di Basedow colla tiroide.* The British Medical Journal, luglio 1894.

(98) DREYFUS-BRISAC, *Cura del morbo di Basedow.* Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, ottobre 1894.

(99) MARIE, *Un cas de thyroïdectomie mortelle dans la maladie de Basedow.* Soc. méd. des Hôpitaux, 15 janvier 1897.

(100) TILLAUX, *De l'intervention opératoire dans le goître exophtalmiqne.* Soc. de Chirurgie, 10 fevrier 1897.

(101) WILLIAMSON, *Prognosi nel gozzo esoftalmico.* The British Medical Journal, 7, XI, 1896.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. TRIMANI *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° marzo 1898. Vol. V-M (Fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

SULLA CURA DELLA PNEUMONITE

[616.241]

Nota del prof. **Errico De Renzi.**

[Criterio direttivo della cura della polmonite — Tumore epato-splenico post-critico La pneumonite è malattia astenica? Cura specifica col siero

---

È noto che la pneumonite è dovuta al diplococco di Fränkel, il quale si annida nella mucosa orale, faringea, nasale, tracheale, ecc., e perciò la cura preventiva sarebbe quella che come la più razionale si dovrebbe più facilmente imporre. Quindi disinfezione della bocca e delle vie aeree superiori, specialmente durante qualche epidemia di pneumonite, o nel periodo in cui questa maggiormente predomina.

Una sieroterapia preventiva sfugge oggi alla pratica medica, in primo luogo perchè da una serie di esperimenti si è potuto constatare che il periodo dell'azione preventiva è molto breve; d'altra parte, nei nostri paesi non vi sono d'ordinario tali epidemie da richiedere necessariamente una sieroterapia preventiva, e nella pratica non sarebbe facile trovare persone che si assoggetterebbero a tale cura.

Una volta però determinata la malattia e presentatisi tutti i fenomeni morbosi, dobbiamo considerare il modo di comportarsi dell'agente infettivo.

Nella pneumonite non è molto evidente l'azione delle tossine; come vedremo però nel quadro clinico della malattia esse non si possono negare, ma forse nel malato entrano in gioco altri elementi che nell'esperimento fanno difetto.

Da alcuni esperimenti praticati nel laboratorio della mia Clinica, si è potutu vedere quanto minima fosse la parte dovuta alle tossine nelle colture di pneumococco, le quali, filtrate, mostravano di essere soltanto *quattro* volte più tossiche del semplice liquido nutritivo sterilizzato usato pel controllo.

L'azione prevalente del microrganismo ha fatto classificare il diplococco lanceolato tra i batterî che invadono facilmente il sangue e provocano la setticemia. Sicchè è stato messo tra lo streptococco piogeno e lo stafilococco piogeno aureo, più somigliante al primo che al secondo. Ed appunto per i suoi caratteri di sviluppo e di azione ha ricevuto da GAMALEÏA il nome di *streptococcus lanceolatus Pasteuri.*

Oltre la ricerca batteriologica, anche l'osservazione clinica ci dimostra la natura infettiva del morbo: e io difatti ho notato quasi costantemente la presenza di un tumore splenico, che talvolta si mostrò poco sensibile, altre volte invece molto apprezzabile, il quale apparisce dopo avvenuta la crisi.

Come fenomeno post-critico ho spesso anche avuto l'occasione di notare un aumento del fegato, il quale non poteva esser messo in rapporto con le condizioni del cuore, nè con altri processi morbosi.

Questo fegato, che talvolta ha raggiunto la linea ombelicale trasversa, mi fa pensare alla presenza di tossine nella polmonite, tossine che però non dovrebbero essere in rapporto diretto con lo pneumococco, perchè in questo caso il tumore epatico dovrebbe essere un fatto costante di tutte le pneumoniti, e poi, come è stato sperimentalmente dimostrato, lo pneumococco nelle sue colture non dà una produzione di tossine molto apprezzabile.

Alla domanda che mi sono molte volte proposta, se cioè la pneumonite sia una malattia astenica, io ho cercato di dare anche sperimentalmente una giusta risposta.

Già dalla clinica si può rilevare un fatto che deve colpire il medico: il malato colto da pneumonite cammina, e viene non di rado all'ospedale per raccontare che due o tre giorni prima ebbe un forte brivido di freddo, e poi una febbre intensa che ancora gli dura.

Questi infermi fanno un singolare contrasto con i malati d'influenza o di altre forme morbose più miti di molto della pneumonite, i quali si presentano, trasportati da altri, abbattuti, con i sintomi generali di una malattia astenica.

Ho istituite a questo riguardo delle esperienze nella mia Clinica, valendomi dello sfigmomanometro del RIVA-ROCCI, e dalle cifre ottenute nei vari esami fatti sulla pressione arteriosa di alcuni infermi affetti da pneumonite, ho potuto convincermi che durante il periodo febbrile la pressione aumenta, mentre dopo la crisi questa rapidamente diminuisce, per poi raggiunger di nuovo dopo qualche giorno le cifre normali.

In un malato, ad esempio, durante la febbre a 39°.8 la pressione raggiungeva 127 mm., mentre dopo la crisi scese a 82 mm. per risalire dopo qualche giorno a 125 mm.

In un altro la pressione di 150 mm. durante il brivido, scese a 145 dopo la crisi. E così in un terzo da 120 mm. scese a 112, avvenuta la crisi, ecc., ecc.

Il che mi fa pensare che durante la febbre la polmonite riveste una forma stenica, e cessata questa e avvenuta la crisi, le cose cambiano aspetto.

Come ho detto di sopra, riguardo alla cura, questa dovrebbe essere preventiva; ma una volta manifestatasi la malattia, la sieroterapia s'impone come il metodo di cura il più razionale ed efficace. Il siero adoperato nella mia Clinica è quello scoverto dal prof. PANE dopo lunghi studi e dopo aver superate le più gravi difficoltà. Esso si ottiene immunizzando gli asini e le vacche con iniezioni di forti dosi di coltura di uno pneumococco dotato della massima virulenza, tanto che un miliardesimo di cm. c. di brodo-coltura uccide un coniglio di qualunque grandezza. Questo siero è efficacissimo, e nella pneumonite sperimentale sugli animali ha certamente risoluto il problema della sieroterapia antipneumonica.

Nella mia Clinica io ho fatto uso di questo siero in vari malati affetti da pneumonite. Per l'esiguità del siero di cui potevo disporre, e volendo studiarne l'azione soltanto sui casi estremi, dirò subito che mi servii del siero a preferenza nei casi gravissimi di pneumonite, in quei casi nei quali l'intuito clinico mi faceva prevedere un decorso sfavorevole. I risultati da me ottenuti non si possono quindi paragonare alle comuni statistiche, e basta dare un'occhiata alle storie degli infermi da me curati col nuovo metodo per persuadersi che non vi sono fra esse casi di poca o media gravezza, ma solo infermi di gravezza notevole o estrema.

Ciò posto, riassumendo brevemente i risultati, dirò che finora ho curato nella mia Clinica 33 di questi infermi e su questi ebbi 3 morti, ossia una mortalità del 9 °/₀ mentre tra gl'infermi curati con altri metodi e, come ho detto, in condizioni meno gravi di quelli curati con la sieroterapia, la mortalità raggiuse nella mia Clinica la cifra ingente del 24 °/₀; ciò che proviene dal fatto che i pneumonitici ricorrono all'ospedale quando si trovano in grave stato e dalla speciale malignità della pnumonite di questi luoghi. Dei tre casi citati con esito letale, due morirono soltanto poche ore dopo l'ingresso in Clinica, quindi probabilmente l'azione del siero non ebbe tempo di manifestarsi; il terzo presentava alla necroscopia endocardite e nefrite cronica e ateromasia diffusa.

Durante l'anno scolastico 1896-97 ebbi invece due casi gravissimi, nel vero periodo preagonico, che furono salvati con le iniezioni di siero fatte nelle vene, in questa via così rapida ed efficace che l'illustre Clinico di Roma, Guido Baccelli, aprì per il primo ai rimedi eroici.

Dopo l'iniezione di una notevole quantità di siero, ho sempre notato un forte abbassamento sulla curva termica. Malati con temperature a 40°, 40°.7 furono tanto beneficati dall'iniezione di siero che la febbre scese a 38.°5, 38° per poi scomparire del tutto anche prima dell'epoca abituale della crisi.

Citerò a questo proposito il caso di una inferma della mia Clinica, visitata anche dal prof. Rossoni, la quale al terzo giorno di malattia presentava tutti i segni fisici della pneumonite fibrinosa allo stato di epatizzazione, senza che il termometro segnasse un grado di febbre. L'inferma era stata curata con la sieroterapia fin dal suo ingresso in Clinica.

Oltre all'azione evidente sulla temperatura, il siero antipneumonico agisce in modo non dubbio sulle condizioni generali e sul potere dinamico degli infermi, mentre la risoluzione della malattia e la scomparsa dei fatti locali è soltanto abbreviata di poco. Però osservando un infermo affetto da pneumonite e curato col siero, si riporta subito l'impressione che non debba esistere una gravità estrema, tanto le condizioni generali si presentano confortanti; e, non mi stanco ancora di ripeterlo, furono i casi in principio più gravi, che io ho curato col nuovo rimedio.

L'importanza degli effetti della sieroterapia nella pneumonite è maggiore di quella che giustamente si è attribuita a quella contro la difterite. In questa malattia sono generalmente i bambini attaccati di preferenza, e oggi con i mezzi igienici e profilattici la difterite diventa sempre più rara; mentre il contrario avviene per la polmonite, la quale colpisce di preferenza gli adulti, quindi riveste un carattere d'importanza molto maggiore, e poi perchè finora nessuna misura profilattica riesce a prevenire il male, e questo, una volta manifestatosi, assume costantemente una speciale gravità, mietendo tutti gli anni numerose vite.

I risultati ottenuti contro la pneumonite ci fan prevedere con fondamento che la sieroterapia si potrà applicare con successo alle meningiti, alle pleuriti, alle broncopolmoniti, alle artriti suppurate e a quel numero indefinito di malattie determinate dallo pneumococco.

Nello stato attuale delle nostre conoscenze scientifiche non si può ancora dare una giusta spiegazione del modo come questo siero agisca nella pneumonite: probabilmente esso genera un' immunità attiva, eccitando i poteri di difesa dell'organismo fino al punto che questo si trovi in grado di dominare e vincere la infezione.

Ma comunque si possa spiegare l'azione del siero, per me sta il fatto che esso nella pneumonite è l'unico rimedio razionale e il più valido, per efficacia, che fino ad oggi si conosca.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA IN FIRENZE
diretto dal prof. **G. Banti**

Nuovi studi sulla Splenomegalia con cirrosi epatica

[**616.41+616.36**]

pel professore **GUIDO BANTI**

Prima nella *Semaine médicale* (1894, n.40), poi nello *Sperimentale* (Sez. biologica, 1894, fasc. V–VI) descrissi sotto il nome di *Splenomegalia con cirrosi epatica* un tipo morboso che fino allora era rimasto inosservato. Il nuovo tipo sembra avere avuto fortuna, poichè d'allora in poi, sotto il medesimo nome o sotto quello di *Malattia del Banti*, ne sono stati pubblicati in Italia vari altri casi, cioè: uno dal SILVA (1); uno dal GALVAGNI e dal GUICCIARDI (2); uno dal CAVAZZANI (3); uno dal BONARDI (4); uno dal FINZI (5); uno dall'ASCOLI (6); quattro dal RINALDI (7). Mi è noto, per notizie particolari, che anche in Francia se ne sono osservati, e da ROQUE e BRET (8) è stata fatta in proposito una pubblicazione che non sono riuscito a procurarmi.

Non credo che tutti i casi ricordati appartengano al tipo morboso da me descritto; per esempio, il caso del FINZI mi sembra riferirsi ad una cirrosi alcoolica comune del fegato sviluppata in un individuo malarico. Le pregresse febbri

(1) Riforma medica, 1896, vol. II, n. 13-14.
(2) Riforma medica, 1896, vol, II, n. 26; Gazzetta degli ospedali, 1897, n. 127.
(3) Riforma medica, 1896, vol. IV, n. 42.
(4) Gazzetta degli Ospedali, 1897, n. 1.
(5) Riforma medica, 1897, vol. I, n. 28-29.
(6) Supplemento al Policlinico, 1897, n. 12, pag. 285.
(7) Riforma medica, 1897, vol. III, n. 1-2-3
(8) Province médic., 1896, 29 agosto.

intermittenti, le abitudini alcooliche, il rapido decorso della malattia, i forti disturbi digestivi, i versamenti pleurali, l'aspetto della milza, bernoccoluta alla superficie, mi sembrano fatti poco conciliabili con la malattia da me descritta.

Io stesso ho avuto opportunità di vedere altri casi di splenomegalia con cirrosi epatica, ma mi limito oggi a riferire solo i seguenti, poichè bastano a meglio illustrare il tipo morboso sotto l'aspetto clinico, anatomo-patologico e terapeutico. Questi casi si riferiscono ad infermi stati accolti nella Clinica chirurgica di Firenze. Rendo pubbliche grazie all'amico e collega prof. Colzi che con estrema cortesia mi concesse di esaminare i malati, di seguire il decorso della malattia e mise a mia disposizione le note cliniche come pure le milze da lui estirpate.

Caso I. — P. Carola, di anni 29, contadina. Nulla di ereditario nella famiglia. Fino all'estate 1892 ha goduto perfetta salute. Fu mestruata a 14 anni e le mestruazioni furono sempre alquanto irregolari. Prese marito nel 1884, ma non ebbe figli. La sua alimentazione fu sempre sana; beveva abitualmente acqua e qualche volta un poco di vino annacquato. Ha sempre abitato in colline salubri, immuni da malaria; non ha avuto sifilide, come nemmeno altre malattie.

Nell'estate 1892, malgrado l'appetito si mantenesse buono e regolari le funzioni intestinali e mancasse qualunque causa occasionale apparente, cominciò a sentirsi debole. Un medico, senza visitarla, le fece alcune prescrizioni, che non portarono giovamento. Fu visitata nel novembre ed il medico, oltre l'anemia, trovò una tumefazione considerevole della milza, che aveva il volume di una testa di feto circa. Una cura arsenicale portò molto giovamento, ma nella primavera 1893 la P. di nuovo peggiorò. Anche questa volta la cura arsenicale riuscì utile. La donna continuò fino al 1895 ad avere alternative di peggioramenti e miglioramenti, ma nell'insieme il suo stato di anemia andò facendosi sempre più forte. Il volume della milza aumentò lentamente. Le mestruazioni si conservarono scarse fino al gennaio 1895, poi cessarono. Le funzioni digestive si mantennero sempre buone. Il 5 febbraio 1895 fu ammessa nella Clinica chirurgica di Firenze.

Stato presente. — Donna ben conformata, con pannicolo adiposo sufficientemente sviluppato, pelle e mucose assai pallide. Polmoni sani; al cuore un soffio dolce, sistolico, più forte nel 2° spazio intercostale sinistro. Ventre voluminoso per notevole splenomegalia. La milza giunge in basso a due dita dalla cresta iliaca; il margine anteriore a livello dell'ombelico sorpassa di tre dita la linea mediana; la superficie è liscia, regolare, indolente. Il fegato è ingrandito, il limite dell'ottusità assoluta sulla mammillare è normale in alto, in basso sorpassa di due dita l'arco costale. Non vi è ascite. Esistono i consueti segni dell'anemia (debolezza, cardiopalmo, dispnea per i movimenti, ecc.). Le orine oscillano tra 1000-1800 cmc.; densità 1017, reazione acida; assenza completa di albumina, glucosio, pigmenti biliari, urobilina, indacano; urea 13,50; urati normali. Esame del sangue (Fleischl, Thoma-Zeiss).

Emoglobina	38
Globuli rossi	3,800,000
Globuli bianchi	6,800

Fino a tutto aprile le condizioni della malata non migliorarono, malgrado l'uso delle iniezioni ipodermiche di liquore del Fowler. La temperatura oscillò tra 36°-37°,2 e solo due o tre volte raggiunse i 37°,5-37°,7. Le funzioni gastro-intestinali si mantennero buone.

Nel maggio la P. soffrì di dolori al ventre con tendenza al vomito, ed il ventre cominciò a farsi più teso e voluminoso. Le orine divennero più scarse, più colorite e contenevano urobilina e traccie di pigmenti biliari. Tale reperto si mantenne costante negli esami successivi. Sulla fine del mese apparve un leggero versamento ascitico. Vi erano inoltre i segni di una gravidanza al 4° mese.

I sintomi dell' anemia erano aumentati ed il 10 giugno l' esame del sangue dette:

Emoglobina	35
Globuli rossi	2,728,000
Globuli bianchi	5,355

L' 11 giugno il prof. F. Colzi praticò la splenectomia. Nel ventre erano contenuti circa due litri di siero citrino; la milza presentava adesioni alle pareti addominali anteriori, al diaframma e all'omento.

Le condizioni della malata rimasero eccellenti fino al 13: in tal giorno, abortì. Non essendo stata espulsa completamente la placenta, dal dott. K. (allora aiuto all' Istituto di maternità) fu fatta la raschiatura dell' utero. In seguito, oltre a fenomeni di peritonite, sorsero sintomi di stato tifoso, coma, e la donna morì il 20 giugno.

La milza estirpata, vuota di sangue, pesava gm. 1700.

Estratto della necroscopia eseguita il 21 giugno 1895. — Nulla di notevole nell'abito esterno. In corrispondenza dell' ipocondrio sinistro una ferita chirurgica, zaffata con garza all' iodoformio: lo stato della ferita è buono.

Nulla di morboso nei polmoni e nel cuore.

Peritonite fibrino-purulenta diffusa, più intensa nel piccolo bacino. L' utero sorpassa di due dita l'arco del pube; sulla faccia anteriore, corrispondente alla inserzione placentare, esiste una perforazione che fa comunicare la cavità dell'utero con la cavità peritoneale. Nell' ipocondrio sinistro il campo della operazione è occupato dalla garza iodoformica, che ha impedito in quella parte la diffusione del processo peritonitico. — Il fegato ha volume e forma presso a poco normali; la superficie esterna, di colorito giallastro, apparisce in qualche punto lievemente granulosa. La cistifellea è riempita da bile verdastra, filante. La consistenza del parenchima epatico sembra normale. La vena splenica ha un trombo occludente che si prolunga nella vena porta dal punto di sbocco della splenica fino al fegato, senza però occluderla; le pareti di queste vene sono inspessite e la superficie interna dell' intima apparisce in vari punti irregolare, rugosa. Gli altri rami d'origine della porta sono sani. Arteria splenica trombizzata. Reni sani. Stomaco e intestini normali.

L'esame microscopico del fegato dimostrò l'esistenza di una cirrosi, la quale, per quanto incipiente, era ben manifesta. Anelli connettivali abbastanza sottili circondavano più lobuli; erano più ampi in corrispondenza degli spazi triangolari. Il connettivo era infiltrato da elementi cellulari rotondi, per lo più mononucleati, della grossezza dei leucociti. Le cellule epatiche erano quasi totalmente colpite da necrosi ialina. Molti vasi, in specie le ramificazioni dell'arteria epatica, erano occlusi da ammassi bacillari. Questi bacilli, lunghi 2-3 μ, con estremità arrotondate, non si coloravano col metodo del Gram; anche con la soluzione alcalina del Löffler, con la tionina, ecc., si coloravano debolmente, in specie nella parte centrale. Qua e là, soprattutto in vicinanza degli ammassi bacillari, si trovavano dei piccoli noduli, del volume e forma di un tubercolo elementare, che erano costituiti da un detrito granulare, da pochi elementi epatici sempre riconoscibili ma necrotizzati, da goccie e frammenti di cromatina.

Nella vena splenica e nel tronco della porta esistevano i fatti di una endoflebite sclerotizzante disseminata, a focolai isolati o confluenti. Gli altri rami della porta erano sani.

L'esame batteriologico della milza estirpata fu negativo benchè fossero adoperati per le colture il brodo, l'agar semplice e glicerinato, il siero di sangue di bove ed il siero ascitico. Dal sangue e dal fegato del cadavere ottenni il *bac. coli* in coltura pura. L'esame microscopico della milza rivelò le alterazioni tipiche, già da me descritte in un precedente lavoro, della splenomegalia con cirrosi epatica.

Caso II. — C. Anna, di anni 43, non ha niente di notevole nel gentilizio. Abita in luoghi affatto immuni da malaria; non ha avuto sifilide; beve ordinariamente acqua. Le mestruazioni, cominciate a 17 anni, si mantennero sempre regolari, ma scarse. A 20 anni prese marito; a 24 ebbe un figlio che morì nella prima dentizione; a 28 e 35 anni ebbe due figli con gravidanze normali. Benchè alquanto gracile, non ebbe mai malattie; solo ha sofferto di cefalea che si dileguava in poche ore senza medicamenti.

Nel 1889 si accorse di avere un tumore nell'ipocondrio sinistro, duro, indolente, che non le recava molestia. Solo da allora in poi divenne adagio adagio più debole. Ai primi del 1895 rimase incinta; la gravidanza procedè regolare fino al 6° mese; d'allora sino al termine ebbe edemi agli arti inferiori che scomparvero dopo il parto. Il tumore in questi anni è andato lentamente crescendo. Le funzioni gastro-intestinali sono state sempre perfette. Fu ammessa in clinica chirurgica nella primavera 1896.

Stato presente. — Donna di regolare conformazione, con pannicolo adiposo piuttosto scarso. Pelle e mucose assai pallide. Cuore e polmoni sani; solo al cuore un leggero soffio sistolico discrasico. Milza molto ingrandita; in alto sulla linea ascellare arriva all' 8ª costa e scende in basso fino a tre dita sopra la cresta iliaca; all'interno raggiunge la linea mediana a livello dell'ombelico. La superficie è liscia, regolare; il margine è rotondeggiante e duro; si sposta nei movimenti respiratorî; è indolente. Fegato nei limiti normali. Nessuna traccia di ascite. Esame del sangue (Fleischl, Thoma-Zeiss):

Emoglobina	36
Globuli rossi	3,242,000
Globuli bianchi	7,850

Durante il soggiorno in Clinica le condizioni della malata non migliorarono malgrado la cura adoperata, anzi andarono lentamente peggiorando. Nello spazio di circa 4 mesi essa andò soggetta a 4–5 accessi febbrili, che si iniziavano con brividi di freddo; la temperatura saliva a 39°-40° e tornava normale dopo alcune ore. Durante tali accessi la milza rimpiccoliva manifestamente di volume. Durante un accesso feci l'esame del sangue estratto da un dito per ricercare i parassiti malarici, ma con esito negativo. In altro accesso, mentre la temperatura era al massimo di elevazione, col consenso del prof. Colzi, fu praticata la puntura della milza, ottenendo circa 0,5 cmc. di sangue. Esaminai parte di questo sangue al microscopio ricercando la presenza dei parassiti malarici, dei batteri e dei globuli rossi nucleati; l'esito fu negativo. Adoperai però la massima parte del sangue per fare culture nel brodo, nell'agar, nell'agar glicerinato, nel siero di bove, nel siero pleuritico; le culture tenute a 37ª rimasero sterili.

Il 1° agosto 1896 fu dal prof. Colzi praticata la splenectomia. La milza era libera da adesioni; il fegato era alla sua superficie leggermente granuloso. Non vi era ascite.

Il decorso post-operatorio fu eccellente e dopo un mese la donna lasciò la Clinica, migliorata nelle condizioni generali.

Dal settembre 1896 ad oggi lo stato della C. è divenuto affatto soddisfacente. Essa si trova in buona salute, può attendere alle sue occupazioni senza disagio alcuno; i segni dell'anemia sono scomparsi. Non vi è nessuna traccia di ascite e le orine sono normali.

La milza, vuota di sangue, pesava gm. 623; era liscia, lucente; solo qua e là sulla capsula si notava qualche inspessimento. Arteria splenica e sue diramazioni, normali. La vena colle sue diramazioni ha le pareti ingrossate: sulla faccia interna si vedono qua e là dei focolai biancastri, duri.

Con l'esame microscopico trovai nella milza le lesioni tipiche della splenomegalia con cirrosi epatica. Nella vena splenica segni manifesti di endoflebite sclerotizzante.

Le culture fatte dalla milza appena estirpata dettero risultati negativi.

Mi limito a ricordare anche un 3° caso, lasciando tutti i particolari storici che non aggiungerebbero niente di nuovo.

Caso III. — P. Alfonso, di anni 18, abitualmente sano; non sifilide: non malaria. Da 5-6 anni anemia progressiva. In questo periodo ha avuto di quando in quando accessi di febbre preceduti da brividi di freddo; ha sofferto anche di epistassi. Nessun disturbo gastro-intestinale.

Polmoni e cuore sani. Milza molto ingrandita; arriva dal 7° spazio intercostale fino poco al di sopra della cresta iliaca; indentro sorpassa la linea mediana; superficie liscia e regolare. Fegato di volume normale.

Il 7 giugno 1895 il prof. F. Colzi pratica la splenectomia. Decorso post-operatorio regolare; il P. lascia la Clinica perfettamente guarito.

L'anemia si modificò prontamente; oggi il P. è in buonissime condizioni di salute.

L'esame istologico della milza rivelò le alterazioni tipiche della splenomegalia.

Innanzi tutto mi siano concesse brevi considerazioni sui casi riferiti.

In questi tre nuovi casi si manifestò in modo completo il carattere sul quale insistei nella mia prima memoria, lo sviluppo cioè della malattia senza cause apprezzabili; le ricerche anamnestiche più minute riuscirono negative su tale proposito.

Al solito, le indagini batteriologiche fatte nel 1° caso sulla milza appena estirpata, nel 2° sul succo aspirato dalla milza e sulla milza stessa, furono senza risultato. Se un esito positivo era sperabile, il caso 2° si sarebbe prestato meglio di altri, essendo stato fatto l'esame del succo splenico prima aspirato con la puntura in uno degli accessi ricorrenti di febbre, poi tolto dalla milza estirpata durante i lunghi periodi d'apiressia.

È degno di nota speciale che in tutti i casi, durante il decorso della malattia, mancò qualunque disturbo gastro-intestinale; le digestioni erano buone, le evacuazioni regolari.

Il primo periodo *anemico* fu sempre lungo: nel 1° caso durò circa tre anni, nel 2° sette anni, nel 3° durava sempre dopo cinque o sei anni. Nel 2° caso è manifesto il fatto nel quale fino da principio ho insistito, che cioè *la splenomegalia precede l'anemia.*

Il 1° caso ha importanza anche perchè nella Chinica chirurgica, ove la malata era in continua osservazione, fu possibile assistere al passaggio dal pe-

riodo *anemico* allo *intermedio*. I cambiamenti dell'urina furono caratteristici; il liquido, di abbondante e limpido, divenne più scarso, più rosso, più denso, più ricco d'urati e cominciò a contenere urobilina e pigmenti biliari. In questo caso si potè anche direttamente accertare (essendo la donna accolta in una Clinica) che nessun disturbo gastro-intestinale precedè lo stadio intermedio.

Lo stesso 1° caso ha importanza perchè, essendo morta la donna in seguito all'accidente puerperale, fu possibile l'esame del fegato, nel quale fu trovata una cirrosi manifestissima benchè incipiente. Tale fatto servirebbe a togliere qualunque dubbio (se pure sempre esistesse) che la malattia da me descritta non ha niente di comune con la cirrosi atrofica del Laënnec, poichè in questa le alterazioni spleniche seguono e sono in generale proporzionate alle epatiche. Questo caso anche dimostra che le modificazioni dell'orina proprie del periodo *intermedio* appariscono quando nel fegato è già cominciata l'iperplasia connettivale: infatti tali modificazioni si palesarono nel maggio e l'esame necroscopico fatto dopo poco più di un mese rivelò una cirrosi, che per quanto incipiente doveva avere una data più antica, essendo già distinti intorno ai lobuli gli anelli di connettivo adulto. Ciò spiega perchè in generale il periodo *intermedio* si prolunghi per pochi mesi.

Non parlo delle altre alterazioni trovate nel fegato nel caso 2°, perchè gli ammassi bacillari, l'estesa necrosi delle cellule epatiche, i noduli granulari necrotici erano evidentemente sotto la dipendenza dell'infezione colibacillare partente dall'utero, la quale aveva prodotto la morte.

Nel caso 2° è da notare che durante l'operazione il fegato apparve alla superficie leggermente granuloso. Simile reperto equivale ad un esame microscopico, e noi possiamo perciò esser sicuri che in quel fegato era già avviato il processo di cirrosi.

Nel caso 3° il fegato, osservato durante la splenectomia, aveva apparenze normali. Può quindi esservi dubbio se il caso appartenga alla malattia da me descritta. Tenendo conto però dei risultati dell'esame istologico della milza, sono inclinato per l'affermativa.

La splenectomia, eseguita con la sua ben nota perizia dal prof. Colzi, ha dato in questi casi un esito splendido. Nel caso 1° la morte fu indipendente dall'operazione e derivò dalle condizioni uterine. Negli altri due casi non solo essa ebbe risultati immediati buoni, ma fu anche pienamente curativa della malattia. I fenomeni di anemia scomparvero ed una perfetta salute si mantiene oggi, dopo 19 mesi nel 2° caso, dopo 31 mesi nel 3° caso. Più notevole anche è il fatto che nel 2° caso non si sono in seguito manifestati segni di cirrosi epatica; il fegato non è oggi rimpiccolito, non si è prodotta ascite. Dunque l'estirpazione della milza ha arrestato nel fegato il processo cirrotico che esisteva al momento dell'atto operatorio.

Relativamente allo stato anatomico della milza, queste osservazioni confermano in tutto quanto ebbi ad esporre nel mio primo scritto. L'organo è liscio, conserva la sua forma normale, i margini sono arrotondati, la perisplenite non è costante. Le lesioni istologiche dei follicoli e della polpa sono quelle descritte nella mia prima memoria, e presto le riferirò in altro lavoro con maggiori particolari. Richiamo l'attenzione sulla circostanza che anche nel caso 1° e 2° esisteva l'endoflebite della splenica. Il fatto è in special modo notevole nel caso 1°, perchè l'esame *post mortem* permise di assicurarci che la sclerosi non si diffondeva affatto agli altri rami di origine della porta e che per la cirrosi incipiente del fegato la lesione venosa non si poteva attribuire ad una stasi. Questa ultima considerazione, del resto, vale anche per il caso 2°. Nel caso 3° ebbi a mia disposizione solo dei frammenti già induriti della milza e non mi fu dato perciò esaminare la vena.

* * *

Il tipo morboso che ho descritto è stato essenzialmente confermato nei suoi caratteri clinici ed anatomici da molti illustri colleghi, alcuni dei quali, però, nell'interpretazione di certi punti, hanno creduto doversi allontanare dalle opinioni da me sostenute.

Riguardo all'etiologia, il RINALDI, trovando che nell'anamnesi di alcuni malati esistevano delle malattie infettive o tossiche guarite (scarlattina, influenza, poliartrite, morbillo, pellagra, ecc.), vuole riconoscere un legame tra tali infezioni e la splenomegalia e non è lontano dal supporre che questa venga in conseguenza di quelle. Anche il SILVA dà peso alle pregresse infezioni, soprattutto ai disturbi intestinali, e suppone che questi possano produrre la splenomegalia, la quale poi continuerebbe il suo corso, forse per auto-intossicazione.

La genesi della cirrosi epatica viene attribuita dal GUICCIARDI ad una autointossicazione intestinale, anzichè direttamente alla lesione splenica: crede però che i disturbi intestinali siano una conseguenza dell'anemia. Il CAVAZZANI va più oltre e suppone che la cirrosi sia una complicanza accidentale, non avente rapporti con la malattia principale.

Per quanto concerne il nome da me dato al tipo morboso, l'ASCOLI, considerando che esistono peritoniti croniche con grosso tumore di milza e cirrosi da periepatite, che si possono avere cirrosi da stasi venosa, che quello che caratterizza la malattia è l'evoluzione clinica e l'anemia, domanda perchè io non abbia preferito il nome di *anemia cronica con cirrosi del fegato*.

Vari infine hanno voluto identificare la *splenomegalia con cirrosi epatica* con la così detta *anemia splenica dello Strümpell*.

Mi sia ora lecito dichiarare brevemente ciò che io pensi sopra opinioni che, espresse da così distinti Colleghi, meritano da parte mia la più scrupolosa attenzione.

È giusto attribuire a infezioni pregresse l'origine della splenomegalia? Leggendo attentamente le storie cliniche pubblicate, io trovo bensì talora nella anamnesi notato che l'individuo aveva avuto una o più malattie infettive, ma non scorgo alcun legame tra queste e la splenomegalia. La malata del SILVA aveva avuto a 8 anni la scarlattina: solo a 14 anni, in occasione di un attacco di poliartrite, fu trovata una discreta tumefazione splenica; il SILVA stesso conclude « che non si può vedere il nesso tra la scarlattina e la splenomegalia comparsa molti anni dopo ». La malata della 1ª osservazione del RINALDI ebbe, a 18 anni, la sua prima malattia, caratterizzata da dolore puntorio alla regione addominale sinistra e da febbre: il medico sino da allora trovò una milza voluminosa. Dunque la tumefazione splenica preesistente era venuta senza causa apprezzabile e la malattia febbrile fu, secondo ogni probabilità, una peritonite perisplenica. La malata dell'ASCOLI aveva avuto gli esantemi nell'infanzia e solo a 22 anni apparvero i segni della splenomegalia. La malata del CAVAZZANI era stata sempre sana prima della splenomegalia, come pure non ebbero in antecedenza alcuna malattia gli infermi delle osservazioni I, II, III, da me pubblicate nel 1894 e quelli delle tre che pubblico oggi.

Dunque sopra 17 casi finora noti, mancò in 7 qualunque malattia anteriore alla splenomegalia; in 3, le malattie antecedenti erano così remote da escludere in modo sicuro qualunque legame tra esse e la splenomegalia. Dopo ciò, mi sembra evidente che le malattie verificatesi negli altri 7 casi in epoca più prossima allo sviluppo della splenomegalia erano semplici coincidenze; ed infatti esse sono nei vari casi differentissime per natura ed in maggioranza rappresentate dall'influenza, a cui negli ultimi anni pochi si sono sottratti in Italia.

Ugualmente mi sembra non giusto dare posto nella etiologia ai disturbi intestinali. In quasi tutte le osservazioni tali disturbi non vengono menzionati, o in modo espresso viene detto che le funzioni gastro-intestinali erano normali. Anche nel caso riferito dal SILVA (il quale a tali disturbi dà un certo peso) si ricordano i disturbi intestinali quando già da 6 anni esisteva la tumefazione splenica.

Che la cirrosi epatica sia una complicanza accidentale qualunque della malattia, non mi sembra in nessun modo ammissibile. Il decorso clinico, la successione così regolare dei tre stadi (anemico, intermedio, ascitico) dimostrano chiaramente che la malattia è una entità definita e indissolubile. Aggiungasi che mancherebbero del tutto cause capaci di spiegare l'insorgenza della complicanza epatica.

Anche il considerare la cirrosi come una conseguenza secondaria dell'anemia per l'intermedio di un'auto-intossicazione intestinale, non mi sembra trovi appoggio nell'esame dei fatti. Senza dubbio esiste un *fegato dispeptico*, come per brevità viene chiamato, ma uno dei suoi caratteri principali è di mantenersi a lungo voluminoso e duro e di passare solo raramente al periodo atro-

fico. Invece nei nostri casi l' atrofia viene sempre, e dal principio della localizzazione epatica (stadio intermedio) fino alla completa atrofia il decorso è abbastanza rapido. Se nella splenomegalia il fegato fu talvolta trovato ingrandito e duro nel periodo preatrofico, non è questa una ragione sufficiente per fare attribuire alla lesione epatica una origine intestinale, perchè un fatto identico si può avere in tutte le forme di cirrosi, non esclusa l'alcoolica. Ma, quello che più monta, per avere un fegato dispeptico è necessaria una dispepsia che abbia preceduto l' insorgere dell'epatite. Ora tale dispepsia manca nei casi di splenomegalia: interrogando spassionatamente le osservazioni note, è facile rilevare che nella grande maggioranza non vi erano disturbi gastro-intestinali ed in molte, come anche poco sopra ho detto, è in modo espresso dichiarato che le funzioni dello stomaco e dello intestino erano normali. Quale è dunque il punto di appoggio per ammettere una epatite da fermentazioni intestinali? Lasciando da parte ogni preconcetto, fondandosi sulla generalità dei casi e non sopra uno solo, è mestieri convenire che nel tubo digerente non si palesano cause capaci di spiegare la cirrosi, ed infatti anche nell'esame anatomo-patologico esso è stato ritrovato sano.

Nemmeno sarebbe ammissibile la supposizione (del resto da nessuno finora formulata) che l'anemia, come tale, potesse determinare la cirrosi, poichè l'anemia è negli organi glandulari causa di degenerazioni e non d' iperplasie connettivali.

Se al tipo morboso ho dato il nome di *splenomegalia con cirrosi epatica* fu perchè, mancandomi per classarlo il criterio etiologico, volli nel nome fondere armonicamente l'evoluzione clinica con i fatti anatomo-patologici. La lesione iniziale e fondamentale è la *splenomegalia*: i dati clinici dimostrano in modo evidente che essa precede e produce l'anemia, e l'esperienza chirurgica conferma la mia interpetrazione, poichè, tolta la milza, la malattia guarisce. Quindi il fatto fondamentale doveva prendere il posto di onore nella denominazione. Tra i fatti secondari emergono l'*anemia* e la *cirrosi epatica*, ma è soprattutto questa che imprime alla malattia un suggello speciale, che vale a differenziarla dalle altre; perciò di essa feci menzione nel nome. Non volli poi dire *anemia splenica con cirrosi epatica*, per non pregiudicare in niente i rapporti, sempre ignoti, che corrono tra il nuovo tipo morboso e l'anemia splenica.

Venendo ora a parlare di questi rapporti, sarà bene innanzi tutto precisare certe date e certi fatti.

Sotto il nome di *anemia splenica*, di *splenomegalia primitiva*, ecc., si comprendono fatti diversi, che si possono dividere in tre gruppi:

1. L'*epitelioma primitivo della milza*, descritto dal Gaucher nel 1882 e di cui Picou e Ramond nel 1896 hanno riferito un nuovo esempio. È una malattia rarissima, che sembra doversi classare tra i neoplasmi e che non ha niente di comune con l'anemia splenica.

2. L'*anemia splenica infettiva* del SOMMA, FEDE e CARDARELLI, *anemia infantile pseudoleucemica* del JAKSCH, *anemia splenica infantile* dell'HENOCH, ecc. È una malattia propria dei bambini, che ha per lo meno grandissima analogia con la successiva.

3. L'*anemia splenica* dello STRÜMPELL, *splenomegalia primitiva* del BRUHL e del DEBOVE, ecc. È di questa soprattutto che intendo occuparmi un momento.

È innanzi tutto inesatto dare a tale malattia il nome dello STRÜMPELL, BRUHL, DEBOVE, almeno se s'intende con ciò attribuire ad essi la priorità nel descriverla. Il BRUHL (1) pubblicò il suo lavoro nel 1891; il DEBOVE (2) nel 1892; quanto poi allo STRÜMPELL (3) ripeto oggi quel che già scrissi nel 1882: che, cioè, il caso da lui pubblicato sotto il nome di *anemia splenica* non appartiene a tale malattia. Si trattava infatti di un giovane che andò soggetto a vari attacchi di grave anemia, durante i quali la milza aumentava modicamente di volume (altezza dell'area splenica 11 centim.). Avvenuta la morte dopo circa 2 anni, alla necroscopia si trovò la *milza normale per volume e per tessitura (lunghezza della milza centim. 13, altezza cent. 7 $^{1}/_{2}$): vi si poteva solo scoprire con l'esame microscopico una parziale dilatazione dei vasi.* Dopo ciò è impossibile sostenere che si trattasse di un'*anemia splenica* quale oggi intendiamo: il caso rientra evidentemente nel gruppo delle *anemie perniciose progressive*, e la lieve splenomegalia osservata durante i periodi anemici, ma scomparente negli intervalli, è, forse, da riferirsi ad una funzione emopoietica manifestantesi appunto in quei periodi.

Senza dubbio, casi isolati da riferirsi al tipo anemia splenica se ne trovano nella letteratura prima del 1882, come quelli del WOILLEZ (1856); del GRETSEL (1867) e del MÜLLER (1867), i quali per i primi introdussero il nome di *anemia splenica*, del LODI (1880), ecc., ma rimasero inosservati e sparsi nelle raccolte mediche. Il primo a raccoglierli e, fondandosi specialmente sopra osservazioni personali, a dare una descrizione didattica dell'anemia splenica fui io nel 1882 (4). In quella memoria esposi il quadro clinico e anatomo-patologico della malattia, cercai di darne una interpretazione patogenetica ed insistei perchè nella cura si ricorresse alla splenectomia. I lavori pubblicati dipoi hanno, talora citandomi e più spesso mostrando d'ignorarmi, confermato quanto io scrissi senza aggiungere nulla di essenziale al quadro da me tracciato.

Cosa sia, etiologicamente parlando, l'anemia splenica noi lo ignoriamo affatto, ma possiamo giungere a conclusioni abbastanza legittime sul posto che le spetta in nosografia.

(1) Arch. gén. de Médicine, 1891.
(2) Soc. méd. des Hôpitaux, 29 luglio 1892.
(3) Archiv der Heilkunde, 1875 e 1877.
(4) *Dell'anemia splenica.* Firenze, 1882.

Infatti, accanto a casi in cui le alterazioni anatomiche si localizzano solo nella milza, ne troviamo altri in cui, oltre alla tumefazione splenica, esiste ingrossamento di alcuni gangli linfatici; in altri casi le alterazioni glandulari si estendono ad alcuni gruppi di glandule; in altri infine si ha contemporaneo ingrandimento della milza e di gran parte delle glandule linfatiche. Esiste dunque una catena non interrotta di fatti per cui dall' *anemia splenica pura* si passa alla *pseudoleucemia spleno-linfatica*, e in tutti questi casi le alterazioni istologiche della milza sono identiche. Perciò sembra che si possa con sufficiente sicurezza concludere che l'*anemia splenica* non è altro che una *pseudoleucemia splenica pura.*

Con questa anemia splenica quali rapporti ha la splenomegalia con cirrosi epatica? A tale domanda io non sono in grado di rispondere oggi meglio di quanto lo fossi nel 1894. Ripeto che l'unica classazione razionale delle malattie è quella fondata sull'etiologia. Ignorando le *cause vere*, una discussione sull' identità o differenza di due malattie ha spesso un carattere piuttosto bizantino che scientifico, e sulle cause di questi due tipi morbosi noi siamo oggi completamente al buio. Posso solo far notare:

1. Vi sono esempi di anemia splenica degli adulti nei quali la morte è avvenuta per cachessia dopo molti anni, senza che nel fegato esistessero traccie di cirrosi, mentre in casi di splenomegalia, con decorso più breve, le lesioni cirrotiche del fegato sono sempre bene pronunciate.

2. In alcuni casi di anemia splenica si sono trovate ingrossate alcune glandule linfatiche, ciò che sembra dimostrare la stretta parentela tra questa malattia e la pseudoleucemia linfatica; niente di simile si è mai verificato nella splenomegalia con cirrosi epatica.

3. Nell'anemia splenica infantile, che ha così grandi analogie, se non identità, con l'anemia splenica degli adulti, manca la cirrosi del fegato; io ho in vari casi di quella malattia esaminato la milza ed il fegato e non ho mai trovato epatite interstiziale.

4. Nella *pseudoleucemia spleno-linfatica* non esiste mai una vera cirrosi del fegato.

Di fronte a tali argomenti noi possiamo opporre:

1. La sintomatologia dell'anemia splenica è simile a quella della splenomegalia con cirrosi epatica nel periodo anemico.

2. Le alterazioni istologiche della milza sono simili nelle due malattie.

3. In rari casi di pseudoleucemia splenica pura o spleno-linfatica si può con l' esame microscopico trovare nel fegato un lievissimo aumento del connettivo.

Contro questi tre argomenti si potrebbe opporre:

1. L' identità dei sintomi e delle alterazioni anatomiche non è sufficiente per dichiarare identica la causa: così la meningite cerebro-spinale è clinicamente

e anatomicamente uguale, sia che derivi dal diplococco intracellulare del Weichselbaum, sia dal diplococco lanceolato.

2. L'aumento del connettivo epatico nella pseudoleucemia è raro, costituisce sempre un reperto microscopico e non raggiunge mai il grado di cirrosi confermata.

Da questi argomenti pro e contro è lecita una conclusione scientifica? Io non lo credo. Ho esposto i fatti in modo obiettivo; spingersi più oltre mi sembra equivarrebbe a fabbricare sull'arena.

* * *

I nuovi fatti di splenomegalia con cirrosi epatica provenienti dalle principali Cliniche d'Italia, quelli che io stesso oggi pubblico, mi pare abbiano confermato i caratteri che nel 1894 io assegnavo al tipo morboso. Quanto alla sua interpetrazione etiologica e patogenetica, non ho motivi per modificare le idee allora espresse, anzi credo di avere nuovi argomenti in loro appoggio.

L'*etiologia* della malattia è sempre ignota e non si può finora collegarla in alcun modo con pregresse infermità di qualunque natura. Anche le nuove ricerche batteriologiche del Silva, del Bonardi, del Rinaldi e mie hanno dato esito negativo.

La *sintomatologia* deve al solito dividersi nei tre periodi *anemico, intermedio, ascitico.* Lo stadio anemico, che nelle mie prime osservazioni non aveva oltrepassato 4 $^{1}|_{2}$ anni, dai casi del Silva, Bonardi e Rinaldi si è visto estendersi fino a 6–10 anni. Il periodo *ascitico* è sempre breve e al massimo si è esteso a poco più di un anno nel caso del Bonardi. Tra i sintomi non soliti è da ricordare l'ascite chiliforme nel caso del Bonardi, a produrre la quale però poteva non essere estranea la contemporanea cardiopatia. Dalle osservazioni del Rinaldi risulta anche che nell'orina può qualche volta esistere traccia di albumina.

La *splenomegalia* deve sempre considerarsi come il fatto primitivo, al quale tiene poi dietro una lenta anemia. Alcune storie cliniche registrano a tale riguardo dati indiscutibili, e, ciò che più monta, l'esperimento conferma pienamente questo fatto. I nuovi casi che oggi pubblico sono in realtà vere esperienze praticate sull'uomo. In tre casi della malattia venne eseguita la splenectomia: una donna morì, indipendentemente dall'operazione, per una complicanza puerperale, della quale è superfluo discorrere; gli altri due infermi guarirono in maniera pronta e completa della loro anemia, ed oggi, dopo 19 e 31 mesi, la loro salute si mantiene perfetta. Tali fatti dimostrano in modo superiore a qualunque critica che, tolta la milza, cessa l'anemia: *ablata causa, tollitur effectus.*

Un'altra circostanza di sommo valore pratico e scientifico è da aggiungere. La splenectomia ha arrestato nel 2° caso l'incipiente processo di cirrosi del fegato, che si rivelò con chiarezza durante l'atto operativo. Dopo 19 mesi la guarigione non si è smentita, ed oggi nella operata non esiste nessun segno obiettivo o subiettivo che lasci supporre un'affezione epatica.

Oggi più di prima sono inclinato a riconoscere nella lesione splenica la causa della cirrosi epatica, e a supporre che dalla milza partano delle sostanze che nell'attraversare il fegato vi determinano l' iperplasia connettivale, come si verifica per l'alcool assorbito dall' intestino.

Gli argomenti che mi spingono a sostenere tale ipotesi sono:

1. Lo studio obiettivo dei fatti non permette, come ho già cercato dimostrare, di scoprire un'altra causa capace di rendere conto della cirrosi.

2. Anche nei nuovi casi che ora pubblico esisteva una endoflebite cronica della splenica. È specialmente da ricordare che in questi casi, essendo la cirrosi incipiente e mancando l'ascite, la sclerosi venosa non si può attribuire ad un aumento di pressione per stasi. In realtà nel 1° caso l'esame anatomico dimostrò che la sclerosi era localizzata nella splenica e nella porta dallo sbocco della splenica fino al fegato, mentre mancava negli altri rami d' origine della porta. Tutto ciò sembra indicare che per la vena splenica passano materiali irritanti capaci di ledere l' intima del vaso e di determinare, così nella vena come nel fegato, una iperplasia connettivale.

3. La malata del caso 2° andava soggetta di quando in quando a forti accessi febbrili preceduti da intensi brividi di freddo. Come più volte ho potuto convincermi, durante l'accesso la milza (contrariamente a quanto di solito accade in altre malattie) diminuiva di volume in modo sensibile e manifesto. Ignoro se tale fatto sia accidentale oppure se si verifichi con qualche costanza in questa malattia, ma ad ogni modo sembrerebbe quasi che la milza spremesse il proprio contenuto nella vena e che dalla rapida penetrazione in circolo di molti materiali tossici provenisse il brivido e la febbre.

4. La splenectomia ha in un caso troncato nel modo il più chiaro una cirrosi incipiente. Anche tal fatto, il quale è però suscettibile anche d' interpetrazione diversa, sembra deporre in favore di una dipendenza diretta delle lesioni epatiche dalle spleniche.

Finalmente amo insistere un momento sulla cura chirurgica nella splenomegalia con cirrosi epatica. In questa malattia la cura medica è addirittura impotente: gli arsenicali producono un miglioramento transitorio, ma giammai la guarigione. Al contrario la splenectomia, come apparisce dai casi riferiti in questo scritto, è una vera cura radicale, che ha avuto finora per resultato la scomparsa assoluta di tutti i sintomi morbosi. E quello su cui anche insisto è che tale cura è riuscita perfino quando le alterazioni epatiche secondarie si erano iniziate, prima però della scomparsa dell'ascite. Come nel 1882 per l'anemia splenica, così oggi per la splenomegalia con cirrosi epatica raccomando quindi di ricorrere alla cura chirurgica, l'unica valevole a strappare gl' infermi a morte sicura.

Febbraio, 1898.

III.

Clinica Medica di Bologna diretta dal Prof. A. MURRI

Di una nuova specie di corpuscolo rosso
NEL SANGUE DELLE ANEMIE GRAVI

[**616.15**]

PEL

Dott. GIUSEPPE POGGI

(Continuazione e fine, vedi volume V-M., fascicolo 2).

Parte II.

Significato clinico dei globuli colorabili in azzurro.

La presenza di questi corpuscoli nel sangue circolante ha un grande significato dal punto di vista clinico.

Questo apparisce tanto più chiaro in quanto che sappiamo già qualche cosa sulla natura di detti elementi, e conosciamo d'altra parte le circostanze per le quali essi compaiono nel torrente circolatorio. Trovandosi tale specie di globuli dopo profusi salassi o estese emolisi, nel momento in cui il sangue tenta in qualche modo equilibrare le ingenti perdite, conviene metterli in rapporto coll'attività dell'ematopoiesi. Essi denotano adunque un tentativo di rigenerazione.

Stando così le cose, il significato da attribuirsi a simili elementi non potrebbe essere migliore: la loro entrata in circolo dovrebbe annunziarci il principio della rinnovazione del sangue, il miglioramento progressivo della sua crasi. Se così fosse, noi saremmo ben fortunati.

I fatti clinici non concordano però con una simile teoria; giacchè fino a che perdurano nel sangue questi globuli l'anemia non guarisce; rimane stazionaria, o peggiora. Migliora al contrario colla diminuzione o colla totale loro scomparsa.

Bisogna perciò convenire che in questi casi rigenerazione si fa, ma in circostanze ben tristi o con un meccanismo del tutto abnorme; tanto che entrano in circolo elementi poco adatti alla funzione cui sono deputati i veri globuli rossi. Questi elementi così colorabili sono infatti emazie venute fuori dall'organo ematopoietico mentre si trovavano ancora allo stato di immaturità, a protoplasma non modificato, e di una labilità straordinaria.

Già il solo fatto che il protoplasma loro non ha raggiunto quel grado di evoluzione conveniente, chiarisce bene il motivo, perchè poco o nulla possano servire alla respirazione dei tessuti. Perchè siano adatti ad una simile funzione devono avere raggiunto quel grado di differenziamento morfologico e chimico nel quale su tutte le altre funzioni deve prevalere o rimanere quella *respiratoria*. Diciamo pure che a quest'ultimo stadio della vita i globuli sono vecchi

ed involuti. Ciò poco conta. Essi non servono bene all'organismo che a quest'ultima fase. Fino a che sono elementi cellulari in via di formazione, i globuli sanguigni vivono nell'organo ematopoietico a spese dell'organismo stesso: nè potrebbe essere altrimenti, dovendo pensare prima a nutrirsi, crescere e moltiplicarsi. In simile circostanza nessuna funzione possono avere all'infuori di queste che sono proprie ad ogni altra cellula. A termine però della loro evoluzione entrano nell'ultima fase, nella quale abbandonano tutte le proprietà cellulari, e si modificano in modo da caricarsi di emoglobina. A questo stadio della loro vita possono senza danno lasciar l'organo di loro formazione ed isolarsi in circolo, perchè non hanno ulteriori bisogni. Loro scopo precipuo è allora quello di servire allo scambio dell'ossigeno, tanto da far credere che la loro esistenza sia intimamente legata a questa funzione.

Infatti ogni altro scambio nutritivo è ne' globuli adulti se non spento del tutto, per lo meno limitatissimo ed insignificante. E' vero che il Bottazzi (1) ha provato che ricambio pure si verifica nelle emazie adulte, avendo visto avvenire in esse delle modificazioni nel loro contenuto in acqua e nelle materie proteiche in condizioni patologiche. Tuttavia bisogna convenire che questo metabolismo nasce più dai bisogni dell'organismo che da quelli propri del globulo, e si trova quindi in rapporto colle alterazioni del metabolismo generale. Così vediamo accadere nel salasso, dopo il quale le emazie rimaste possono modificarsi, cedendo al plasma l'acqua e parte dei loro sali. Questi mutamenti adunque si fanno più a vantaggio dell'organismo che del globulo stesso.

Ora è naturale che, venendo in circolo, i globuli rossi avanti che abbiano subite tutte queste modificazioni necessarie, ed acquistato tutti gli attributi degli adulti, non possano servire alla funzione necessaria ai nostri tessuti.

Quindi il sangue che contiene detti corpuscoli è un sangue immaturo e quindi di qualità scadente e poco utile all'organismo. Basta adunque questo grado di immaturità per dare alla presenza di dette emazie nel sangue un *significato patologico*. In simili casi adunque se rigenerazione vi è, essa è monca ed imperfetta rigenerazione; la quale, mettendo in circolo elementi disadatti e labili, è causa continua della morte dei medesimi, e della persistenza dell'anemia.

Essa sta a denotare probabilmente lo sforzo fatto dall'organismo a riparare, nelle gravi condizioni anemiche, sia le perdite, sia la mancanza de' globuli sanguigni; sforzo però che non raggiunge alcun effetto, e che mette in evidenza piuttosto l'esaurimento nel quale sono caduti tutti o parte degli organi dell'ematopoiesi. E' quindi logico ammettere, e la clinica lo conferma, che, perdurando questo stato, la prognosi dell'anemia *quoad valetudinem* non possa farsi lieta. Non è infatti in questo modo che deve procedere una sanguificazione: questa deve farsi forse meno affrettata e più regolare, tanto da lasciar tempo agli elementi sanguigni di completarsi.

E' vero che gli organi ematopoietici hanno per natura loro, e per la vastità che prendono nell'organismo, una grande potenza a riparare le perdite che il sangue subisce anche in condizioni abnormi; ma non è men vero che questo potere di compenso sia senza confine, e non resti entro certi limiti.

A tale proposito essi possono in certo modo paragonarsi al cuore, il quale serba in ogni caso la sua forza latente, che mette fuori a seconda che le esigenze del circolo lo richiedono. Se per circostanze sfavorevoli sarà costretto ad esaurirla tutta, entra nel periodo di « perduto compenso ». Lo si vedrà allora pulsare tumultuosamente e con ritmo frequentissimo ed irregolare, senza però che possa, con

(1) *Sul metabolismo dei corpuscoli rossi del sangue.* Comunicazione preventiva del dottore Pietro Bottazzi Lo Sperimentale, 1° maggio 1895.

tutto questo apparato di sforzo, riuscire efficacemente a ricondurre al normale le condizioni di circolo e la pressione sanguigna, che non si eleverà di nuovo se altri fattori non entreranno in campo a favorirla. Presso a poco così avviene per gli organi della ematopoiesi.

Esauriti che abbiano i globuli maturi, e finita la facoltà di riprodurre nei limiti delle proprie forze, entrano in uno stato di esaurimento, stato pel quale lasciano passare nel sangue elementi ancora imperfetti ed immaturi. Il paragone, a dir vero, è un po' grossolano, tuttavia serve abbbastanza a farci conoscere in quali condizioni dovranno trovarsi gli organi dell'ematopoiesi che mettono in circolo i globuli da me osservati. Se per tanto la presenza nel sangue di queste forme così colorabili fosse una condizione necessaria e indispensabile di ogni rigenerazione del sangue, non potremmo certo considerarle quali elementi abnormi. Dovremmo allora piuttosto ritenere la loro comparsa in circolo siccome segno precursore della guarigione dell'anemia.

Ma le cose non stanno proprio così. Osservansi delle clorosi, ad esempio, di non lieve momento, in cui la rigenerazione del sangue si può fare senza l'intervento di quelle forme speciali di globuli tingibili col bleu di metilene. Sono questi i casi che guariscono meglio e stabilmente.

Simile fatto io ebbi campo di osservarlo in una giovane clorotica poco più che ventenne, per nome Martelli Luigia. Siccome conoscevo la ragazza avanti che ammalasse, posso anch'io assicurare che mai era stata clorotica, e che lo divenne, come ella stessa asserì, quasi rapidamente, cioè in pochi giorni, senza poter attribuire questo suo cambiamento a cause apprezzabili. Quando il 5 ottobre le praticai in Clinica il primo esame, circa un mese dopo dell'inizio della sua malattia, aveva 42 di emoglobina all'emometro e 2,139,000 globuli per mmc., uguali, non pallidi e nessuno tingibile a fresco col bleu di metilene. Il 12 ottobre l'emoglobina era ancora 42, ma i globuli erano già cresciuti di mezzo milione.

Il 31 ottobre l'emoglobina era salita a 50, e i globuli ascesi a 3,410,000 per mmc. Il 14 novembre l'emoglobina era 52 e i globuli 4,000,000.

Il 30 novembre l'emoglobina era 62 e i globuli 4,402,000. Il 2 gennaio l'emoglobina era salita a 80 e i globuli erano ascesi a 5,084,000.

In tutto questo tempo non comparve nessuna specie di globuli colorabili col bleu di metilene, se si eccettua qualche rarissima forma, come per accidente occorre osservare anche nel sangue dei sani. Ecco adunque un caso abbastanza felice di guarigione, avvenuto in un periodo relativamente breve, avendo in poco più di due mesi il sangue di questa ragazza raggiunto lo stato normale.

Ma posso citare un caso ancor più rapido di guarigione, avvenuta in una donna caduta acutamente e profondamente anemica per emorragia da aborto. Quando, il 24 ottobre 1896 entrò in Clinica ostetrica, trovai la cifra dei globuli scesa a 2,697,000 per mmc. e l'emoglobina a 42. Ben presto però il sangue incominciò a risalire tanto che il 2 dicembre, appena un mese dopo, il numero dei globuli toccava la cifra di 4,960,000 per mmc. e l'emoglobina 82 all'emometro.

In questo frattempo adunque vi fu una continua produzione di nuovi elementi, senza che mai comparissero nel sangue quella forme tingibili nel modo da me indicato.

I due casi citati mostrano all'evidenza come debba farsi una sana reintegrazione del sangue, e come questa si possa effettuare senza l'intervento di quegli elementi anormali a protoplasma giovanissimo ed immaturo. Ma perchè ciò avvenga, è necessario che gli organi ematopoietici non siano debilitati per un lungo lavoro superiore alle loro forze. Questo accade, ad esempio, nelle anemie di grado leggero, ed in quelle di recente data. Tale è il caso della cloro-

tica da me citata, nella quale il depauperamento del sangue non datava da un mese, allorchè si iniziò la cura del riposo a letto. Gli organi della ematopoiesi si trovavano quindi in uno stato relativamente buono, come si poteva benissimo giudicare dall'aspetto dei globuli esaminati a fresco, i quali non erano nè eccessivamente scarsi di emoglobina, nè a forme o a grandezze abnormi. Era naturale che in queste circostanze detti organi si trovassero in grado di funzionare bene e di riparare alla deficienza de' globuli in modo regolare, col mettere in circolazione emazie complete e senza lasciarsi sfuggire elementi allo stato di immaturità. Lo stesso dicasi dell'altra donna caduta anemica per la metrorragia. Non così sarebbero procedute le cose però se nella clorotica anzidetta le condizioni per l'anemia si fossero protratte, o nell'altra donna le perdite sanguigne si fossero ripetute anche nei giorni successivi. In questo caso gli organi ematopoietici, sottoposti ad un lavoro protratto per la necessità di riparare la deficienza continua degli elementi sanguigni, avrebbero toccato ben presto quel limite estremo al di là del quale essi perdono, come vedemmo, la facoltà di una sana riproduzione.

Ciò accade, ad esempio, nelle clorosi che durano da lunga pezza, ovvero in quelle che vanno soggette a spesse recidive. In queste anemie pure rigenerazione vi può essere, ma si effettua con quelle forme incompletamente mature e direi quasi abortite, tanto da lasciarsi il loro protoplasma tingere a fresco nella maniera osservata. In simili circostanze, per la distruzione maggiore di questi elementi più labili e disadatti, il sangue circolante non avrà mai quel grado di stabilità voluto, nè sarà capace di innalzarsi ad un livello molto alto.

Potranno tuttavia i globuli crescere ancora da raggiungere un numero discreto; ma fino a che esiste in circolo questa specie di emazia, la percentuale dell'emoglobina rimarrà sempre bassa con danno non lieve della funzione respiratoria.

Io chiamo il sangue così costituito *sangue provvisorio,* destinato a mutarsi radicalmente quando l'anemia debba volgere a guarigione.

I globuli colorabili in azzurro adunque, quantunque compaiano nella circostanza in cui il sangue stesso tenta riparare la deficienza de' suoi elementi, non sono un segno ottimo di rigenerazione. Resistendo essi pochissimo e distruggendosi con facilità, la loro entrata in circolo è per altra parte una nuova fonte di anemia. Si ha così una specie di circolo vizioso, pel quale quanto più grande sarà il numero di questi elementi che entrano nel torrente sanguigno, tanto maggiore sarà la massa che se ne distruggerà; e, viceversa, tanto maggiore sarà il vuoto che le forme distrutte lasciano, tanto più grande sarà lo sforzo cui saranno sottoposti gli organi ematopoietici a ricolmarlo e l'esaurimento nel quale i medesimi potranno cadere.

Questo è il meccanismo più frequente pel quale non di rado le anemie essenziali specialmente si determinano e si protraggono.

Che non ve ne siano pure altri, io non nego; ma l'anzidetto è uno dei più evidenti e comuni.

Altri meccanismi però io non saprei indicare, come non saprei a quale altra causa o a quale altro processo morboso attribuire la debolezza del corpuscolo del sangue nella clorosi, tanto da determinare un'anemia così persistente. Gli istologi e gli anatomopatologi hanno invano cercato nell'emazia clorotica una qualsiasi alterazione, Ma intorno a queste discrasie sanguigne non hanno però potuto svelare di più di quello che ha insegnato la clinica. Guardando le cose dal loro punto di vista, essi hanno sempre voluto considerare il sangue quale un tessuto, e come tale hanno fissato e colorato il globulo rosso in mille guise. Il risultato però è stato in ogni caso nullo; tantochè molte domande rivolte al microscopio su punti oscuri di certe anemie rimangono ancora

senza risposta. Nè ciò meraviglia gran fatto: questo paragone degli istologi anzitutto non regge, giacchè tra il globulo rosso circolante e una cellula di un tessuto vi è un distacco tale da non essere possibile verun confronto. A dir vero, a me sembra che le ricerche nel sangue clorotico avrebbero dovuto essere fatte con un altro indirizzo, o meglio sotto tutt'altro punto di vista. Si è sempre avuto di mira nel globulo rosso del sangue anemico questo supposto processo morboso, ma si è rivolto ben poco il pensiero alla speciale alterazione che avviene nel processo evolutivo delle emazie, agli accennati disturbi della ematopoiesi, che possono farsi la causa più potente delle discrasie sanguigne.

Una buona sanguificazione dipende dal modo lento e regolato con cui procede la rigenerazione degli elementi sanguigni.

Se questa si affretta oltre i limiti concessi alla capacità dell'organo ematopoietico, il sangue subito muta di qualità. Perchè se è dannosa una perdita eccessiva del sangue, non è tanto pel fatto unico che vengono a mancare all'organismo dei globuli rossi, quanto per le condizioni in cui tale deficienza pone gli organi ematopoietici a dover riparare la perdita avvenuta. Essi, in questi casi, sorpassano di gran lunga le richieste dell' organismo stesso ed iniziano una vera ipergenesi, la quale quanto più si prolunga, tanto più riesce a danno della qualità e resistenza delle nuove emazie. Così vedemmo accadere a mano che si ripetevano i salassi. Nè l'organo ematopoietico può in simili circostanze sottrarsi a questa forzata formazione di elementi: esso trova così negli stessi congegni compensatori che madre natura gli ha fornito, una nuova fonte di discrasie. Ciò dipende dalla maniera di funzionare, ma sopratutto dalla sua struttura anatomica.

Basta osservare un po' il midollo delle ossa, principale organo della ematopoiesi, per convincersene. Esso è in gran parte formato di vasi, tra i quali per numero e grandezza eccedono le vene, distinte in primarie, che corrono lungo l'asse principale, e in secondarie, che per isboccare perpendicolarmente nelle principali, decorrono in senso centripeto. Anche le arterie sono di due ordini, e cioè le principali, che decorrono pure esse lungo l'asse maggiore dell'osso, e le secondarie, che se ne distaccano ad angolo molto acuto ed in senso centrifugo per formare alla periferia midollare i capillari, che mettono poi capo in quei tronchi venosi secondari già descritti. Le arterie, in confronto delle vene, sono scarse e di calibro assai inferiore. Questa disposizione dei vasi del midollo, insieme alla sproporzione nel numero e nella capacità tra vasi arteriosi e venosi, è la causa principale della lentezza della circolazione sanguigna, la quale procede in detto organo con un ritardo maggiore di quello che non sia nel fegato. Ora io credo che questa lentezza sia una condizione necessaria perchè l'emazia possa compier bene tutta la sua evoluzione avanti di entrare nel torrente sanguigno, e perchè l'ematopoiesi si possa fare in modo regolare e completo. Il corpuscolo rosso deriva, come già hanno osservato NEUMANN, SCHOPPE, BIZZOZERO, dai capillari venosi del midollo, e precisamente dall'endotelio del vaso, tanto da pensare all'esistenza ivi di una ghiandola endovascolare. Nell'interno di queste vene la disposizione degli elementi sanguigni non è meno singolare. Essi formano degli strati, il più profondo dei quali riposa sull'endotelio vasale, ed è costituito da elementi ancora immaturi e meno differenziati: quello più superficiale invece ha elementi più completi, ed è a contatto diretto colla corrente sanguigna.

Non potrei meglio rappresentare una simile struttura che portando qui il paragone, abbastanza felice, fatto dal DENYS (1) colla disposizione che hanno le

(1) *La structure de la moelle des os et la genèse du sang chez les oiseaux*, par le Docteur J. DENYS, professeur d'anatomie pathologique à l'Université de Louvain La Cellule, IV, 1er fascicule, 1887.

cellule epidermoidali della cute: disposizione nella quale lo strato mucoso, che è più giovane ed in via di accrescimento, è il più profondo; invece il più vecchio, che si genera a spese dello strato sottogiacente, è il più superficiale, ed è quello che è in continua desquamazione. Pertanto a mano che i globuli si completano e si avanzano all'estrema periferia, perchè spinti anche dai sottostanti che pure vogliono crescere e progredire, si liberano ed entrano in circolazione; e questo distacco avviene sia per effetto della propria maturità, sia per l'urto leggiero dato loro dalla corrente centrale del vaso.

E qui mi torna acconcio ripetere il vantaggio che offre la lentezza della corrente sanguigna per una buona ematopoiesi, perchè in tal guisa si ha solo il distacco delle forme che hanno raggiunto nell'organo ematopoietico quel grado di evoluzione necessario.

Le emazie degli strati sottostanti, ancora incomplete, non si muovono, perchè forse più adese all'organo stesso di produzione, ed ancora perchè trattenute dalle altre più mature e dalla pressione che esercita nell'interno del vaso la replezione del sangue, denso com'è nelle condizioni ordinarie di corpuscoli circolanti. Io immagino che questa replezione dei vasi debba essere uno dei principali fattori che possa moderare la entrata nel torrente circolatorio degli elementi neoformati, e che l'organo ematopoietico trova in questa pienezza un freno ad una eccessiva produzione e un regolatore eccellente della sanguificazione medesima. Ma supponiamo per un momento che questa azione moderatrice venga a mancare e che in quei vasi si produca una specie di vuoto o un disturbo di circolo, come può avvenire nelle forti perdite o nelle estese emolisi. In questi casi, anche perchè la velocità della corrente può ivi crescere, saranno trascinate in circolo prima le emazie più adulte e poi man mano le meno complete ed immature, fino ad aversi anche la venuta dei globuli nucleati, elementi nel sangue adulto del tutto primordiali, ed incapaci di servire bene alla funzione respiratoria. Si opera così, per questo vuoto che si determina dalla deficienza degli elementi circolanti, una specie di succhiamento (mi si permetta il paragone) che determina il richiamo nel sangue di elementi ancora in via di formazione e a protoplasma incompletamente modificato. Non a torto quindi asserivo che la pletora dei vasi del midollo e sopratutto la ricchezza del sangue in corpuscoli devono considerarsi come i veri fattori che sappiano regolare e moderare la riproduzione degli elementi sanguigni medesimi.

Il Rebustello (1) colle sue esperienze ci ha fatto a questo proposito osservare proprio il rovescio di quello che avviene nei salassi: se sottraendo sangue si aumenta la produzione dei globuli per parte degli organi ematopoietici; mettendone, la produzione stessa dovrebbe diminuire. E così avviene. Infatti iniettando egli, in giovani cavie e cani del sangue in circolo, potè accertarsi che in queste trasfusioni ripetute le emazie nucleate nel midollo delle ossa si fanno notevolmente più rare, od anche scompaiono. E' questa una prova chiara come la pletora globulare possa diminuire la genesi dei globuli rossi. L'organo ematopoietico adunque nella produzione degli elementi sanguigni non è completamente libero, ma dipende anche dalle condizioni della circolazione generale, e risente di tutti i disturbi ai quali la medesima può andare soggetta.

Se questa dipendenza costituisce un meccanismo abbastanza ingegnoso per regolare nel torrente circolatorio la quantità degli elementi sanguigni, non torna tuttavia di troppo beneficio all'organo ematopoietico. Il medesimo infatti sarà per questo costretto a dare fino a che le circostanze del circolo lo richiedono, e a lavorare non di rado con una intensità e durata di gran lunga superiore

(1) Dott. G. Rebustello, *Sull'attività funzionale del midollo delle ossa.* Atti dell'XI Congresso medico internazionale, Roma, 29 marzo-5 aprile 1894.

alle proprie forze. Il che ridonda, come vedemmo, a tutto danno della qualità del sangue. Perchè questo non avvenisse, bisognerebbe che detto organo non fosse così subordinato alla circolazione generale, e riparasse alla deficienza degli elementi sanguigni con un meccanismo del tutto indipendente. Ma a questo proposito nasce il dubbio che, se così non fossero disposte le cose, la riparazione dei globuli perduti non fosse così sollecita come avviene. Questo davvero non sarebbe un gran male. Forse che è necessaria all'organismo questa ipergenesi? Certamente no; noi nelle condizioni ordinarie abbiamo una quantità di sangue che eccede i bisogni nostri e della quale l'organismo non usufruisce.

Potrà sembrare strano ch' io voglia dire con questo che abbiamo troppo sangue! Eppure molte sono le ragioni che portano a farci credere che esiste nell'organismo una quantità superflua di sangue, se non come massa, almeno ne' suoi elementi costitutivi. Di questo parere è pure lo SCIOLLA (1), il quale ha potuto constatare come sottraendo una certa quantità di sangue agli animali, circa 1.5 °/₀ del loro peso, la eliminazione dell'acido carbonico non mutava punto, e si modificava solo quando la quantità estratta era molto superiore. Da ciò si può argomentare che quelle prime porzioni sottratte non servivano ai bisogni dell'organismo. I fatti clinici collimano perfettamente con questi dati sperimentali. E' difficile in vero che si muoia per deficienza di globuli rossi. Nella stessa anemia perniciosa, dove l'oligocitemia è spinta al massimo, la morte avviene sempre per qualche processo intercorrente, nè la si può attribuire al solo fatto della discrasia sanguigna. HAYEM (2) parla di individui che vivevano bene, pur avendo pochissimi globuli.

Molti esempi avrei a citare in proposito.

Mi basterà solo portare qui il caso di quella giovane sposa citata in principio e affetta da anemia da gravidanza. Essa potè superare la malattia, avendo solo 12 di emoglobina e 889,000 globuli rossi per mmc.

Fa davvero meraviglia che la vita nostra possa essere compatibile anche con una percentuale così bassa. Eppure i fatti parlano assai chiaro: basta che la parte liquida sia sufficiente a mantenere la pressione, perchè si viva anche con pochi globuli. Non dico che in queste circostanze l'organismo si trovi ad agio; esso però sa adattarsi alle nuove condizioni create dall'anemia, come pure saprebbe accordare il tempo necessario agli organi ematopoietici a riparare senza fretta agli elementi sanguigni mancanti.

Non è adunque la sete che i tessuti hanno di ossigeno, che accelera l'entrata nel circolo dei nuovi elementi, ma sono le condizioni medesime della circolazione sanguigna, e que' meccanismi di compenso che sono stati preposti alla rigenerazione del sangue. L'organismo nostro, almeno in via transitoria, può già adattarsi ad avere meno sangue; la riparazione adunque potrebbe eseguirsi più lenta ed in minor quantità. Si avrebbero così in circolo meno globuli, ma di miglior qualità e che renderebbero, certo, un servizio maggiore dei molti, ma di cattivo conio.

In questo però madre natura non pare abbia aperto molto gli occhi: nell' istituire un simile genere di compenso, non è riuscita davvero nè troppo felice, nè assai provvida, tanto che non esiterei a dire che in certi casi il rimedio che ella suol portare, è peggiore del male.

Da quanto abbiamo esposto è facile comprendere come si aveva ragione di ritenere questa specie di globuli rossi quali forme disadatte alla loro funzione. Più che la loro venuta, dovremmo salutare quindi, siccome indizio di buon augurio, la partenza loro dal sangue.

---

(1) SCIOLLA. V Congresso della Società italiana di Medicina interna. Roma 1892.
(2) HAYEM. Loco cit.

Dicemmo già che questa specie di globuli si trovano in circolo quando gli organi ematopoietici raggiungono il grado massimo della loro stanchezza. Ora si comprende bene che questo possa avvenire dopo profuse e ripetute perdite sanguigne o dopo continuate emolisi. Tuttavia, venendo ai casi clinici, come spiegare la presenza, talvolta numerosa, di questa specie di globuli nelle clorosi o in altre anemie in cui non è evidente nè una perdita così repentina di sangue nè una emolisi così estesa come nei casi sperimentali da me citati?

Dicemmo che la comparsa di globuli a protoplasma così colorabili era il segno di una generazione eccessiva, forzata, la quale avviene ogni qualvolta il sangue stesso, per una qualche ragione, sia sottratto o distrutto in grande copia.

Ora se questo si accorda benissimo con quelle anemie in cui apparisce chiara una delle cause accennate, come invece poterlo conciliare con quelle che più che da aumentata distruzione sembrano essere prodotte da diminuita formazione?

Non è cómpito di questo lavoro, che tratta in parte di ciò che riguarda la semiologia del sangue, di entrare nel campo della patologia speciale e nel merito della patogenesi di certe anemie. Per rispondere però alla domanda che mi sono fatta, è necessario almeno sfiorare certe questioni per dire che tale rallentamento nella produzione dei globuli costituisce appunto il meccanismo col quale si iniziano e si determinano certe anemie essenziali, come la clorosi e l'anemia perniciosa, come ho potuto pure io accertarmene con accurate e ripetute osservazioni. In questo caso la diminuita produzione globulare non è data dall'azione moderatrice della pletora vasale. Quest'ultima attenua solo la entrata in circolo nelle condizioni normali di una eccessiva quantità di globuli, e quindi frena indirettamente la produzione dei medesimi, anche quando il midollo avesse in sè la potenza di generarne in copia maggiore. In ciò gli organi ematopoietici rimangono, direi quasi, passivi. Ma la produzione globulare non è già solo regolata dalle accennate condizioni del circolo, cioè dalla maggiore o minore replezione dei vasi stessi. Nella genesi degli elementi sanguigni gli organi ematopoietici prendono parte attivissima *per forza propria* e per propria attività. E in questa loro grande funzione coteste singolari ghiandole endovascolari non differiscono dalle altre che sono nell'organismo. In ogni caso tutte devono ricevere una simile attività dal sistema nervoso. I nervi, come presiedono al trofismo, così animano e regolano la produzione dei secreti ghiandolari; nè vi è ragione di dubitare che gli organi ematopoietici debbano fare eccezione a questa legge, che è generale pel nostro organismo.

Ora, il modo di comportarsi dei globuli rossi riguardo al loro numero, ci fa conoscere che come per circostanze diverse gli organi della ematopoiesi possono essere eccitati nella loro attività, così possono essere inibiti.

In quest' ultimo caso la produzione dei globuli rossi è rallentata notevolmente e, forse, per certe parti, anche soppressa.

Dobbiamo argomentare ciò dal modo con cui si iniziano certi casi di anemie essenziali, le quali non presentano altro di particolare che la scarsità degli elementi sanguigni, senza che vi sia il minimo segno che questa possa dipendere da un'aumentata distruzione.

Non v' ha dubbio: questa probabile inibizione deve discendere sugli organi ematopoietici dal sistema nervoso. Certo che non sono chiare le cause che possono determinarla, e che meno chiaro poi è il meccanismo pel quale questa si produce. E' facile però immaginare come esse debbano essere molteplici, essendovi in clinica molti fatti che l'attestano.

In un prossimo lavoro sull' anemia da gravidanza, mi tratterò un po' più a lungo su questo argomento, che io credo sia di capitale importanza.

Per questo fatto la produzione dei globuli rossi può essere così rallentata,

da non giungere più a coprire le comuni perdite giornaliere delle emazie, che sono destinate a perire per la legge della propria involuzione.

Si ha così quello stato del sangue chiamato col nome di *oligocitemia,* come si può vedere nell'anemia perniciosa e ne' primi periodi della clorosi.

Bisogna osservare però che non sempre a questo rallentamento prendono parte tutti gli organi della ematopoiesi. A dir vero la estensione che essi hanno nel nostro organismo, è così vasta che parte di essi possono sfuggire a quelle cause che esercitano una simile inibizione. Essi perciò, rimasti liberi, seguiteranno a funzionare normalmente, non solo, ma aumenteranno la loro produzione, perchè troveranno nel circolo le stesse condizioni determinate dalle sottrazioni sanguigne o dalle emolisi. Cause diverse qui producono gli stessi effetti: giacchè in questa circostanza il vuoto in circolo, invece di essere prodotto da una sottrazione o distruzione di globuli rossi, è determinato invece dalla insufficiente entrata di elementi, essendo la genesi di questi, per gran parte degli organi generatori o soppressa o, per lo meno, affievolita.

Gli organi rimasti liberi dovranno adunque, per le esigenze del circolo, entrare in funzione vicaria, aumentare il lavorio di produzione e sottoporsi ad un lavoro anche superiore alle loro forze. Così stando le cose, non è difficile immaginare come anche in queste anemie dopo un certo tempo possano entrare in circolo quelle forme immature, indizio di una ipergenesi forzata. Infatti dopo un certo tempo quelle parti di organo funzionanti, trovandosi impotenti a riparare la deficienza di elementi, lasciano passare in circolo quelli in via di evoluzione ed immaturi. In questo modo, e non diversamente, io mi spiegherei per certe anemie l'entrata in circolo di questi globuli così colorabili. Anzi, qui le condizioni di questi organi ematopoietici, e quindi del sangue, si troveranno in circostanze assai peggiori che non nelle perdite sanguigne o nelle emolisi.

Nelle sottrazioni di sangue infatti tutti gli organi ematopoietici, rimanendo liberi, sono solidali nel rigenerare gli elementi perduti, e si dividono così la fatica di colmare il vuoto che si fa: in queste anemie essenziali invece, non a tutti, ma solo ad una parte, e talvolta potrebbe essere la minore, tocca sostenere il peso di una eccessiva rigenerazione. E' naturale che lo sforzo degli organi ematopoietici debba essere maggiore; maggiore il numero degli elementi immaturi che entreranno in circolazione. E' questa la ragione probabile, perchè non ho mai coll'esperimento potuto ottenere tanta quantità di globuli colorabili col bleu di metilene, quanti ne ho visti in certi casi di clorosi o di anemie da gravidanza. Nelle quali malattie la loro cifra qualche volta mi raggiunse la metà ed anche i due terzi degli elementi circolanti.

Potrebbe forse alcuno accusarmi di essere ricorso ad un artifizio, onde spiegarmi in queste anemie essenziali la presenza numerosa talvolta di detti globuli così colorabili.

Io, certo, non ho accomodati i fatti per uso mio ed in modo da asservirli alla teoria da me escogitata; ho invece dedotto la teoria medesima dall'osservazione spassionata dei fenomeni, tali e quali si sono venuti svolgendo in natura. A questo proposito non ho creduto spingermi oltre i dati sicuri, e rischiarare con ipotesi azzardate od artifiziose là dove i fatti naturali mi sono stati avari di luce. Dove non potevo dire cose con precisione, ho creduto tacere. Quando parlai del rallentamento nella produzione globulare per opera di questa supposta inibizione esercitata dal sistema nervoso sugli organi ematopoietici, ho ritenuto prudente non addentrarmi ulteriormente in queste ipotesi, giacchè ogni ulteriore spiegazione data in proposito sarebbe stata forse parto di pura fantasia. Io ho supposto che questo rallentamento sia dato da una specie di inibizione che si esercita, per cause a noi incognite, sugli organi ematopoietici; ma non potrei escludere che il meccanismo fosse ancora diverso, e che, ad esempio, questi

organi invece ammalassero per un processo morboso qualunque, e per questo sopprimessero le loro funzioni. Noi non sappiamo nulla in proposito, giacchè le osservazioni fatte sul midollo delle ossa dal punto di vista anatomo-patologico sono molto scarse, specie nelle anemie essenziali. Sarebbe davvero necessario che ce ne occupassimo un po' più, altrimenti nella cura delle malattie del sangue noi brancoleremo sempre nel più cieco empirismo. Ammettendo però che gli organi ematopoietici possano ammalare in parte, e che quelli rimasti sani possano assumere funzione vicaria, vi è qualche cosa di sopra naturale? Non accade forse così per tutti gli organi del nostro corpo? Forse che il polmone ed il rene ammalano sempre in tutta la loro estensione? Non presentano detti organi delle parti che rimangono immuni dal processo morboso, e che suppliscono con ogni sforzo la funzione soppressa di quelle affette?

Niente di straordinario che ciò accada anche per gli organi ematopoietici, che nell'organismo stesso non occupano una estensione meno vasta, nè attendono ad una funzione meno essenziale di quelle del rene o del polmone. Anzi per gli organi della sanguificazione io credo che il fatto possa avverarsi più facilmente, non solo perchè sono numerosi, ma perchè hanno fra loro una certa indipendenza di struttura e di topografia. L'ipotesi adunque che in certe anemie, come nella clorosi, non tutti gli organi ematopoietici subiscano contemporaneamente l'influenza inibitrice dei processi morbosi, e che perciò, rimasti liberi, entrino in funzione vicaria, tanto da cadere in istanchezza e generare forme incomplete, ha qualche fondamento di verità. D'altra parte essa è pure confermata dall'osservazione attenta dei fatti. Chi guardi in vero il sangue di una clorosi quando questa si inizia e lo paragoni a quello della malattia quando è già inoltrata, vedrà dei mutamenti notevoli nell'aspetto del globulo stesso. Il corpuscolo del sangue di una clorosi iniziale non differisce dal normale; è regolare, discorde e bene colorato di emoglobina. Il sangue non ha che il difetto della scarsità dei suoi elementi, è oligoemico.

A mano che la malattia avanza, incominciano, in mezzo a globuli di colorito normale, a comparire elementi più pallidi, meno uniformi nel diametro, meno regolari per forma; col procedere del tempo queste emazie si moltiplicano tanto da sostituire completamente quelle di aspetto normale, che spariscono del tutto. Se queste alterazioni si accentuano maggiormente, allora si presentano nel circolo macrociti, poichilociti e microciti, i quali, se molto pallidi, si potranno colorare, tanto parzialmente che totalmente, col processo da me indicato del bleu di metilene.

Il sangue clorotico entra così nella sua seconda fase di alterazione, la quale è molto più lunga di quel primo stadio osservato, e costituisce il periodo maggiore della malattia stessa. Questa fase denota appunto la stanchezza degli organi generatori del sangue e il disordine in cui è caduto il processo della sanguificazione. In simili circostanze il numero dei globuli può anche elevarsi, ma il globulo stesso è di labile resistenza e rappresenta una merce di ben poco valore.

Fu adunque dopo l'osservazione attenta e minuta dei fatti che avvengono nel sangue clorotico, che potei dare l'interpretazione anzidetta a quelle forme globulari colorabili a fresco col bleu di metilene, e determinare così tanto la loro natura, quanto il meccanismo di loro produzione. Gli esperimenti col salasso e cogli emolitici non fecero che riconfermare le mie vedute.

Questo globulo rosso che fuori del circolo a contatto del bleu di metilene diventa turchino, riesce per la diagnosi e prognosi dell'anemia di una importanza singolare. Noi siamo sempre abituati a misurare il grado di una discrasia sanguigna dalla quantità degli elementi sanguigni e della percentuale dell'emoglobina. Ma una simile valutazione, anche se fosse esatta, non può rischiararci molto sullo stato di un'anemia.

Anzi tutto crescendo il numero delle emazie non è già un indizio sicuro che l'anemia sia per volgere a guarigione. Noi sappiamo infatti che nella clorosi il numero dei globuli sale con facilità ben presto, tanto da raggiungere la cifra normale; ma non per questo la clorosi guarisce. Il sangue rimane sempre povero di emoglobina, portandone ciascun elemento scarsissima copia. Il peccato di origine trovasi quindi nel globulo, ed è al globulo che bisogna rivolgere lo sguardo. Ora perchè questo, ad onta che si produca in numero normale, non si carica nella clorosi di emoglobina? A questa domanda non possono rispondere nè il contaglobuli, nè l'emometro, i quali ci offrono solo una grossolana idea sulla quantità della sostanza colorante e su quelle degli elementi sanguigni, senza nulla poterci dire sulla qualità loro.

Senza voler pertanto esagerare, in questi casi la tinzione a fresco col bleu di metilene proietta un po' di luce in tanta oscurità. Queste colorazioni dimostrano che quelle emazie rimangono così pallide, perchè non hanno avuto il tempo di caricarsi di sostanza colorante, essendo per le esigenze anzidette tirate in circolo precocemente prima che abbiano avuto il tempo di completarsi. Da qui la ragione della loro pallidezza e della loro immaturità.

Il corpuscolo così colorabile ci dà adunque un qualche indizio sulla natura degli elementi sanguigni e sulla qualità stessa del sangue.

Trovandosi questo, per le circostanze accennate, nel torrente sanguigno, quando ancora non vi dovrebbe essere, la sua presenza denota uno *sconcerto* della sanguificazione, un disordine nel processo evolutivo delle emazie. Senza quindi voler andare altrove a cercare l'alterazione del globulo nel sangue clorotico, io credo che la presente che abbiamo accennato sia già bastevole a giustificare la gravità e la persistenza di questa speciale anemia.

La scomparsa di simili globuli adunque indica un grande passo verso il miglioramento dell'anemia stessa, anzi il primo passo assolutamente necessario, giacchè con questo il processo della ematopoiesi accenna già a riordinarsi. E siccome detto elemento segna uno dei gradi più avanzati dell'alterazione del sangue, ed è uno degli ultimi anelli di quella catena che costituisce la serie delle diverse forme anormali delle emazie circolanti, così, volgendo l' anemia a guarigione, deve scomparire pel primo. Dopo la sua scomparsa infatti si dileguano man mano le altre forme patologiche, ed innanzi tutto i microciti, indi i poichilociti e i macrociti. In ultimo non rimane che l'emazia a forma e a dimensione normale, ma ancor pallida lievemente, la quale è pure destinata a scomparire per dar posto al globulo sanguigno di colorito normale, quando la reintegrazione del sangue si fa completa e perfetta.

Avendo pertanto constatato nel sangue la presenza di questa speciale forma di globulo sanguigno colorabile a fresco col bleu di metilene, e il suo rapporto costante colle gravi alterazioni anemiche, ho creduto studiarla, onde poterne interpretare e la natura e il meccanismo di sua formazione, come pure l' influenza che può esercitare sul decorso clinico dell'anemia stessa. Non dico che le ipotesi da me fatte in proposito siano senza difetti e non abbiano i loro punti deboli. Io ho la coscienza solo di avere osservati bene i fatti. Se poi sulla guida dei medesimi altri sarà più fortunato di me di dare a questi una spiegazione più conforme al vero, io gli sarò grato, soddisfatto di aver constatato il fenomeno e di averlo additato agli studiosi della patologia del sangue.

Sento il dovere di ringraziare dal più profondo del cuore il mio illustre maestro, prof. A. MURRI, il quale ha preso tanto interesse a queste mie ricerche, e mi ha favorito in ogni modo, mettendo anche a mia disposizione il materiale della sua Clinica.

Bologna, 30 luglio 1897.

IV.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Sulla patogenesi dell'Ascite

che si osserva in casi di sinechia del pericardio

(A proposito di alcune osservazioni del prof. PATELLA)

Nota del dottor FERRUCCIO SCHUPFER, assistente

Il prof. Patella in un recentissimo lavoro (1) sopra le asciti in casi di pericardite adesiva, discute ampiamente l'opinione da me sostenuta sulla patogenesi di questa forma morbosa, ossia che la massima importanza per la genesi dell'ascite spetti alle lesioni peritoneali, e non escludendo neanche lui, per alcuni rarissimi casi, l'ipotesi del Pick, secondo il quale l'ascite deriva dal fegato atrofico noce moscata, cerca di fare alcune modificazioni alla mia teoria generale.

Io, nel mentre gli rendo grazie per le parole di lode, che egli continuamente mi rivolge, non posso però convenire con lui in questo suo tentativo, per il quale mi converrebbe ammettere una terza teoria, ossia quella del Weiss-Heidemann, che cioè la degenerazione del miocardio produca l'ascite perchè i vasi peritoneali rappresentano in questi casi il *locus minoris resistentiae.*

Or, per prima cosa mi piace notare che la mia teoria non era stata, come vuole il Patella, già sostenuta alcuni anni or sono dal Weiss; ma che ne è essenzialmente diversa. Mentre, infatti, questi sostiene che nel suo caso, in seguito al tifo, il quale diede origine alla pericardite ed alla pleurite, si sia avuta anche una peritonite cronica, per la quale i vasi alterati del peritoneo si mostrarono poi più propensi alla *trasudazione*, quando vennero in campo i *fenomeni di stasi* provocati dalla pericardite; io invece ammetto che la persistenza dell'ascite sia dovuta in massima parte ad un fatto di peritonite lenta, cronica, la quale altera il peritoneo epatico, quello diaframmatico, il centro tendineo del diaframma e le pleure anche diaframmatiche di ambo i lati. In tal modo, essendo reso sempre più difficile l'assorbimento intraperitoneale del liquido, e potendo la malattia pericardica, come ogni altra malattia cardiaca, predisporre l'organismo alle trasudazioni entro le cavità sierose, si ha, secondo me, molto facilmente, per il fatto peritonitico, una grande effusione di liquido entro il cavo addominale, e questo liquido, appunto per tali condizioni, assume talora l'aspetto ed i caratteri di un grande trasudato.

Nè ci deve meravigliare che al semplice esame macroscopico e microscopico, ed anche all'esame chimico, riesca talora estremamente difficile, specie in casi di peritonite cronicissima, distinguere un trasudato da un essudato, poichè tutti i criteri differenziali, che finora si diedero come sicuri, si sono dimostrati talora fallaci.

Così, a mo' d'esempio, per quel che riguarda il peso specifico, noi osservammo che nel nostro caso V (Bianchi) esso oscillò fra 1010-1022, e che anche i suoi caratteri chimici e morfologici furono molto diversi nelle varie paracentesi.

Colla teoria del Weiss e dell'Heidemann non si spiega poi la persistenza dell'ascite nei periodi in cui i malati godono di un discreto benessere, e nei quali essi possono accudire ai loro affari, ossia nei periodi in cui il cuore è ben lungi dall'essere in uno stato di iposistolia; ed inoltre non si spiega perchè in tutti questi infermi i cardiocinetici ed i diuretici riescano a vincere tutti gli

(1) La Clinica medica italiana, 1898, n. 2.

altri fenomeni di iposistolia cardiaca; ma non abbiano mai fatto scomparire l'ascite.

Vero è che in questi casi, come io stesso ebbi a dire nella mia monografia, l'assorbimento peritoneale è reso difficile o quasi impossibile; ma ciò non basta per farci comprendere come, unendo la paracentesi ai cardiocinetici, tuttavia l'ascite si riproduca costantemente, *anche quando il cuore funziona bene*, come è dimostrato sia dalla *poliuria*, che talora si osserva in questi malati, tanto prima quanto dopo la paracentesi, sia dal loro stato di benessere, sia dalla mancanza dell'albuminuria, ecc.

Il Patella asserisce che nel suo caso, come in quelli congeneri, si tratta sempre di esiti di peritonite, i quali non possono dar luogo a versamento di natura flogistica; ma egli non dimostra questa sua affermazione. A noi invece sembra che in tali casi si debba ammettere che il processo peritonitico, sebbene lentissimo, pur nondimeno sia ancora in atto, come dimostrano i dolori che nel decorso della malattia questi infermi accusano all'epigastrio, ai lombi ed agli ipocondri; le nuove aderenze che continuamente si formano nel peritoneo, ed il fatto che, quanto più antichi sono i casi, tanto più avanzate si trovano le lesioni peritoneali ed in ispecie la periepatite (fino ad arrivare al Zuckergussleber). Inoltre colla teoria del Weiss non si spiega come, per esempio, nel nostro caso III (Marruccelli), mentre la peritonite precedette l'alterazione delle altre sierose, non si sia avuto poi sviluppo di ascite, quando comparve la pericardite e la pleurite. Eppure in questo caso fu riscontrata all'autopsia una mediastinite fibrosa, una pericardite cronica con sinechia totale del pericardio, una ipertrofia di tutto il cuore, una pleurite callosa bilaterale ed una notevole periepatite e perisplenite. In altri termini, in questo caso esistevano tutte quelle alterazioni del peritoneo diaframmatico e del centro tendineo del diaframma, che noi osservammo anche negli altri casi; eppure l'ascite non comparve, sebbene l'assorbimento da parte del peritoneo ispessito dovesse esser difficile, e sebbene le più importanti vie linfatiche, a causa dell'adesione degli organi ipocondriaci al diaframma, dovessero essere in gran parte occluse. Ed è a notare che, appunto in questo caso, frequentemente si presentarono quei fenomeni di iposistolia cardiaca, ai quali il Weiss, l'Heidemann ed il Patella attribuiscono essenzialmente la genesi dell'ascite; fenomeni accertati dalla impossibilità in cui era l'infermo di accudire ad alcun lavoro anche leggero, e dalla *albuminuria* e cilindruria, che si osservarono in un tempo nel quale non vi era traccia di ascite.

Ma questo caso è istruttivo anche sotto un altro aspetto, poichè ci dimostra che anche il liquido intrapleurico può riprodursi rapidamente dopo la toracentesi, analogamente a quello che in tali infermi si osserva dopo il vuotamento del liquido ascitico. Per spiegare questo comportamento, l'Heidemann ammette che anche nella pleura, analogamente a quanto accade per il peritoneo, si abbia una maggiore permeabilità dei vasi venosi, ed una maggior difficoltà nell'assorbimento attraverso i linfatici; ma che l'idropisia nelle pleure e nelle estremità si verifichi solo quando lo scarico delle vene, per mezzo dell'essudazione peritoneale, non è più sufficiente. Però neanche questa ipotesi pare a noi accettabile. Infatti nel caso del Marruccelli l'ascite non esisteva, nonostante le alterazioni peritoneali; ed il liquido intratoracico, a causa della sua natura sieroso-ematica, e del suo alto peso specifico, era certamente di natura flogistica. Colla teoria del Weiss-Heidemann questo ed altri casi congeneri rimarrebbero oscuri; mentre facilmente si spiegano ammettendo che la peritonite sofferta molti anni prima fosse guarita completamente, pur lasciando numerose aderenze ed ispessimenti peritoneali.

E qui per incidenza diciamo che questo caso del Marruccelli dimostra anche la insostenibilità della teoria del Rosenbach, secondo cui l'ascite sarebbe

dovuta all'alterazione della capsula del Glisson, poichè in questo caso le alterazioni diaframmatiche e la periepatite esistevano; eppure non si aveva ascite.

Secondo la tante volte citata teoria del WEISS e dell'HEIDEMANN, nella peritonite cronica esisterebbe una maggiore permeabilità dei vasi venosi ed un minor assorbimento da quelli linfatici. Ora, da quanto noi stessi ammettemmo, appoggiandoci alle ricerche del MAFFUCCI, del MUSCATELLO, del RECKLINGHAUSEN e del LUDWIG, mentre è chiaramente dimostrato il minor assorbimento del peritoneo in queste forme morbose, invece non si arriva a comprendere perchè in un peritoneo ispessito e talora calloso, nel quale anche i vasi sanguigni devono essere in parte distrutti, la trasudazione venosa debba essere maggiore che in condizioni normali.

L'HEIDEMANN dice che l'ascite, che si forma, scarica il sistema venoso per modo che si impediscono i fenomeni di stasi in altre regioni; ma, da quanto siamo venuti finora esponendo, a noi pare che questa sia un' ipotesi non ancora dimostrata e forse erronea; sembrandoci per lo meno strano che nelle pleure non avvenga una uguale trasudazione. Vero è che l' HEIDEMANN sostiene che, a causa della maggior superficie del peritoneo, i disturbi di secrezione e di assorbimento devono in esso esser maggiori che altrove; e che le pleure, che spesso sono aderenti, impediscono talora ogni versamento di liquido: ma è pur certo che, se l' ipotesi dell'HEIDEMANN fosse vera, l'essudazione liquida nelle pleure dovrebbe esser molto più frequente di quello che in realtà avvenga; e non dovrebbe avere i caratteri di un essudato.

Noi adunque riteniamo di dover ancora rimaner fermi nella nostra opinione, e cioè:

1. « Che, quando esiste la sinechia del pericardio, si devono distinguere, per quanto riguarda l'ascite, due serie di casi: negli uni l'ascite è dovuta alla lesione del pericardio, o per dir meglio alla lesione del fegato, che ne può esser la conseguenza; negli altri l'ascite è dovuta in massima parte alla concomitante peritonite ».

2. « Che in questi ultimi la malattia del pericardio, la quale, come ogni altra malattia di cuore, predispone alle trasudazioni entro le cavità sierose, e può per fatti di stasi alterare il fegato, è un coefficiente non disprezzabile nella genesi di questa ascite, ed anzi può in certo modo spiegare come essa si produca così abbondantemente. Ma d'altro lato per la genesi dell'ascite si deve por mente alla flogosi peritoneale, specialmente quando essa, diffondendosi sopra il fegato e sul centro tendineo del diaframma, dà una grave periepatite; in particolar modo poi se questa sarà diffusa verso l' ilo della glandula biliare in modo da restringere i vasi stessi; oppure se, come nei casi di Zuckergussleber, essa sarà di tale natura da strozzare meccanicamente il parenchima epatico, rendendo facile il trasudamento dei vasi portali ».

3. « Che noi non vogliamo affermare che in tutti questi casi l'ascite si debba esclusivamente al fatto peritonitico; ma che dall'associazione degli altri fattori, più sopra menzionati, scaturisce un quadro speciale, nel quale ora l'una lesione prende il sopravvento ed ora l'altra.

V.

Dott. COSTANZO ZENONI

DELLE ALTERAZIONI DEGENERATIVE DEGLI ERITROBLASTI
NELL'ANEMIA PERNICIOSA

con osservazioni

SUL SIGNIFICATO E SUI CARATTERI DEGLI ERITROBLASTI NEL SANGUE CIRCOLANTE IN CONDIZIONI NORMALI E PATOLOGICHE

(Continuazione, vedi anno V-M., fasc. 1).

Più volte anche in preparati di sangue normale si possono ottenere forme cromatofile prodotte artificialmente quando intervengano cause che agiscano alterando direttamente gli elementi del sangue. Alcune fra esse possono dipendere dalla tecnica di esame del sangue, come ad es. l'aggiunta di liquidi di diluzione, l'imperfetta fissazione degli elementi, il calore vario, l'essiccamento, la pressione, ecc.; altre dipendono invece dai processi di colorazione. Così Maragliano, Castellino, Vanni mantenendo il sangue fuori dell'organismo hanno descritto dei processi necrobiotici endoglobulari e totali, pei quali i globuli rossi perdono la proprietà della colorazione unica elettiva. Foà e Mondino, alterando lo stato emoglobinico dei globuli rossi con reagenti, come la soluzione normale di NaCl o il solo essiccamento all'aria, hanno veduto una rete di granulazioni tingibili col metodo del bleu di metilene e acido cromico. Alle forme policromatofile artificiali sembrano doversi ascrivere inoltre i pseudonuclei descritti da Löwit come *Innenkörper* o residui di nuclei derivati da speciali trattamenti dei globuli rossi (Neumann). Ai pseudonuclei credo corrispondano pure altre forme cromatiche endoglobulari, come il nucleoide di Lavdowsky, i *Centralkörper* di M. Heidenhain, la zona centrale dei globuli rossi nelle alterazioni necrobiotiche endoglobulari (Maragliano, Castellino, Vanni); le numerose forme di emazie nucleate (fino il 75 per cento dei globuli rossi!) ottenute da Timofeiewski già pochi minuti dopo avere iniettato liquido Naegeli putrefatto nel sangue di animali; il preteso nucleo, secondo Wernicki, esistente in tutti i globuli rossi adulti, e che si renderebbe visibile quando lo strato di emoglobina si usura. Così pure Hayem mescolando 1 p. di sangue con 100-150 p. di liquido (C), dopo 24 ore decantando e mettendo ematossilina, allume, ottenne preparati con globuli a parvenza nucleare, nei quali in profilo appariva la parte centrale sporgente come un nucleo. Giglio-Tos interpreta il pseudonucleo che si mette in evidenza col metodo di M. Heidenhain all'ematossilina e al solfato di ferro, come una prova dell'esistenza di una speciale sostanza albuminoide da lui ritenuta emoglobina esistente in tutti gli eritrociti e derivata da metamorfosi parziale o totale del nucleo. Secondo lo stesso autore, con la semplice ematossilina questa zona emoglobigena appare invece come una porzione centrale incolora del corpuscolo; mentre a me è riuscito artificialmente in alcuni preparati di colorare con l'eosina anche questa porzione centrale più intensamente del resto.

In altre mie ricerche colorando dei vetrini di sangue normale con ematossilina e decolorando poi con acido picrico, come pure trattando sezioni fissate in sublimato e liquido di Müller con safranina ed ematossilina, e decolorando convenientemente, ho veduto prodursi nella parte centrale dei globuli rossi una zona discoide o puntiforme colorata dall'ematossilina o dalla safranina. Inoltre, colorando delle sezioni di cervello di coniglio fissato in alcool assoluto mediante una soluzione carbolica molto concentrata di thionina mi occorse di osservare pressochè tutti i globuli rossi nell'interno dei vasi con bellissime figure pseudonucleate, e talora nel pseudonucleo una apparenza di reticolo. In questi eleganti preparati i dischi globulari appaiono di un bel colore verde, mentre i pseudonuclei e il pseudoreticolo nucleare sono colorati in bruno intenso o in rosso amaranto, simili cioè alle emazie nucleate descritte da Timofeiewski. L'interpretazione però che va attribuita alle figure stesse è indubbiamente soltanto quella di una sovrapposizione di tinte e di precipitati nella parte centrale depressa del disco globulare, in quanto che dal colore violetto della thionina col giallo dell'emoglobina risulta la tinta verde, mentre nella parte centrale più pallida e sottile del globulo si depositano i precipitati rossastri della soluzione carbolica di thionina. Quanto alla sostanza colorante basica da impiegarsi per mettere in evidenza le forme metacromasiche va notato che queste riescono più spiccate impiegando azzurro di metilene in soluzione acquosa. Esistono nondimeno a questo riguardo non poche differenze di colorazione a seconda della fissazione dei globuli rossi e a seconda della qualità della sostanza colorante impiegata e del grado di concentrazione della soluzione. Sembra che talora venga esercitata un'azione alterante dal contenuto acido della soluzione, ed è quindi preferibile l'azzurro di metilene rettificato di Grübler.

Concludendo, io sono d'avviso che molte forme così dette policromatifile o riferibili alla policromatofilia e discromatofilia non sono altro che prodotti artificiali, mentre per altre in date condizioni patologiche il significato è diverso dalle prime. Per Ehrlich la policromatofilia è una sorta di necrosi da coagulazione (Weigert), di senescenza dello stroma, di degenerazione anemica endoglobulare. Per Troje è espressione di cariolisi. Gabritschewsky e Askanazy ritengono trattarsi di forme d'arresto di sviluppo, cioè di globuli rossi giovani incompiuti, perchè si danno globuli rossi nucleati col protoplasma violaceo, e gli eritrociti policromatofili sono più grossi del normale (10-12 μ) e spettano ai megalociti; inoltre perchè negli uccelli e nei rettili gli eritrociti giovani sono più intensamente azzurri di quelli adulti. Riferendo l'azione della metacromasia ai processi necrobiotici descritti da Maragliano, Castellino, Vanni) tratterebbesi di una forma di manifestazione di morte degli eritrociti. Così pure Pappenheim ammette una forma cromatica di necrobiosi degli eritrociti. Infine si potrebbe trovare un'altra spiegazione alla policromatofilia nella struttura stessa del globulo rosso (reticolo granulare basifilo) sostenuta da Foà e Mondino. Le forme

metacromasiche (policromatofile e discromatofile) da me riscontrate nel sangue di anemia perniciosa non sono prodotti artificiali di colorazione come quelle ottenute in altri casi, ma hanno un significato patologico, sia perchè trattando con gli stessi metodi di fissazione e di colorazione dei preparati di sangue normale non ne ho mai veduto comparire, sia perchè nei preparati sono molto scarse e isolate accanto a globuli con tingibilità normale, quantunque molto assottigliati e pallidi. Se esistesse un rapporto fra policromatofilia e quantità di emoglobina del plasma, come ammettono Ehrlich e Askanazy, dovrebbe aversi che quanto minore è il contenuto emoglobinico, tanto più intensa si presenti la colorazione violetta; e il fatto dovrebbe esistere per tutti gli eritrociti molto pallidi, nucleati o non. Invece si danno casi frequenti di globuli con un contenuto emoglobinico molto scarso (come ad es. nella clorosi) senza che esista policromatofilia o discromatofilia. Meno fondata è la supposizione che trattisi di diminuita produzione di emoglobina, perchè allora tutti i globuli molto giovani appena giallognoli (Bizzozero), dovrebbero comportarsi come policromatofili. Contro l'opinione infine di Askanazy, Gabritschewsky ed altri, che cioè la policromatofilia è espressione di giovinezza, perchè si presenta nei megaloblasti, Pappenheim osserva che ciò non è giovinezza, perchè si trova in cellule amblicromatiche, nè queste sono le più giovani perchè in esse trovasi policromatofilia. Come ho constatato io stesso, sonvi non solo cellule amblicromatiche, ma anche trachicromatiche giovani, povere di emoglobina, in cui pure si trova policromatofilia.

Si danno non solo molte cellule giovani dei due tipi povere di emoglobina senza questa granulazione basofila, ma anche cellule tanto giovani che vecchie ricche di emoglobina d'ambo i tipi possono mostrare una tinta violetta (eosina-azzurro di metilene) risolvibile a forte ingrandimento in una fine granulazione bleu. D'altra parte se fosse soltanto manifestazione di senescenza dello stroma per cattiva nutrizione (Ehrlich), il fatto dovrebbe presentarsi talvolta anche nel sangue di antica data, come ad es. in stravasi emorragici. Dalle mie osservazioni sembra invece risultare questo fatto, l'esistenza cioè di un rapporto fra le alterazioni degenerative nucleari degli eritroblasti e la metacromasia del corpo cellulare. È quindi in base all'associazione delle alterazioni degenerative nucleari con la metacromasia, molto evidente nel caso da me studiato, che credo assai verosimile la supposizione della penetrazione di una sostanza straniera basofila nello stroma globulare anormalmente tingibile, non già nel senso di Ehrlich e di Askanazy, proveniente cioè dall'esterno, ma derivata dal nucleo in dissoluzione.

Già Troje accenna ad un rapporto della policromatofilia con la dissoluzione nucleare (cariolisi).

Così pure Lazarus con alcuni altri nuovi osservatori considera il fatto come espressione della perdita del nucleo nei globuli rossi nucleati. Pappenheim inoltre ammette che mediante deposizione di innumerevoli particelle colorabili di cromatina, forse derivanti dal nucleo degenerato, distaccate e isolate, il corpo cel-

lulare diventa finamente granuloso e si mostra « policromatofilo » ; così che nel corpo cellulare povero di emoglobina compare una diffusa delicata colorazione lilla (*chromatische Form der Blutnekrobiose*). Esiste verosimilmente un certo legame fra discromasia e metacromasia del protoplasma da una parte e i processi di cariorexi e cariolisi degli eritroblasti in degenerazione dall'altra. Infatti ho potuto constatare che non si associa la policromatofilia alla degenerazione del nucleo in quei globuli in cui la cromatolisi si mantiene intranucleare.

Al suo effettuarsi inoltre concorrono probabilmente non solo alcune condizioni anormali del nucleo, ma altre ancora del plasma cellulare e del siero, senza di che i granuli di cromatina liberi non si dissolverebbero. Come è noto infatti gli eritrociti policromatofili spesso sono smembrati, il che depone per una diminuita loro resistenza.

Già Kölliker e Neumann nel sangue fresco con aggiunta di acido acetico hanno constatato una distruzione del nucleo dei globuli rossi nucleati in granuli, Secondo Arnheim sembra che il reticolo nucleare acromatico perda la proprietà di trattenere la nucleina, la quale viene sparsa come piccole particelle nel corpo cellulare. Per altri tratterebbesi di metamorfosi chimica, e Flemming chiama appunto cromatolisi le alterazioni meccanica e chimica associate nella degenerazione nucleare (cariorexi e cariolisi). Si possono quindi riferire ad alterazioni prevalentemente meccaniche della massa nucleare le forme policromatofile con minutissime granulazioni basofile disseminate nel protoplasma; finchè questo però conserva ancora inalterata la sua tingibilità per l'eosina.

Queste forme granulose si possono considerare come uno stadio avanzato della degenerazione intraglobulare del nucleo, che va dallo stadio di rosetta a quello di un delicato sbriciolamento del nucleo dentro il globulo. Il significato di esse si accosta alla cariorexi di Klebs, senza escludere la teoria di Bizzozero–Neumann, che il nucleo si divida in nucleoli e si dissolva per una specie di atrofia. Queste forme granulose che Ehrlich pel primo e gli altri poi trovarono in diverse malattie, specialmente nelle anemie, sono quindi eritroblasti incompletamente evoluti, e come tali sono da interpretare quelle che compaiono già normalmente talvolta nel sangue di coniglio. Altre forme invece discromasiche o metacromasiche col protoplasma tinto diffusamente in rosso–violetto o in violetto puro, rappresentano il risultato non solo di alterazioni meccaniche nucleari (frammentazione), ma anche chimiche (cariolisi), per le quali i granuli di cromatina liberi derivati dal nucleo si dissolvono nel plasma globulare impartendogli una tinta violacea marginale, mentre al centro persiste ancora una zona tenue pallida di color rosa, o un alone dello stesso colore intorno al nucleo, quando questo è ancora in parte conservato. Con queste forme metacromasiche non vanno confuse quelle alterazioni nucleari degli eritroblasti più sopra descritte e consistenti in una sorta di rarefazione ed edematosi del nucleo, alterazioni le quali conducono ad una graduale riduzione della zona globulare eosinofila; perchè in

certe condizioni la cromatolisi si mantiene intranucleare senza invadere il protoplasma. Nondimeno talora possono anche trovarsi associati questi diversi processi degenerativi e risultarne forme miste di cariolisi con metacromasia. Questo fatto si presenta generalmente pei megaloblasti (megaloblasti violetti di Ehrlich, Askanazy, Klein, Lazarus), pei quali è più frequente ad osservarsi il processo di rarefazione nucleare, quantunque anche in essi, contrariamente all'opinione di Askanazy, possa darsi una distruzione del nucleo mediante spezzettamento.

Dai rapporti che ho notato tra le forme metacromasiche e i processi degenerativi di cariorexi e cariolisi, risulta che nella policromatofilia non trattasi di una speciale reazione degenerativa del protoplasma (Ehrlich, Gabritschewsky),ma di una manifestazione avanzata di degenerazione intraglobulare del nucleo. In questo senso parla l'associazione della policromatofilia alla cariorexi degli eritroblasti, già notata da Askanazy; e nello stesso senso sarebbero da interpretare la maggior parte dei globuli rossi in scissione col corpo cellulare tinto in violetto (soluzione Plehn), che Askanazy ha veduto in un caso di anemia perniciosa (botriocefalo-anemia). A questa interpretazione si può accordare inoltre l'opinione di Gabritschewsky, il quale ritiene le forme policromatofile come forme giovani, avendole osservate anche per globuli rossi nucleati. Così pure si spiega come Askanazy abbia osservato la colorazione policromatofila anche nel midollo costale d'uomo e nella totalità dei globuli rossi nucleati del fegato umano embrionale. Le forme anormali di trasformazione dei rossi nucleati in quelli senza nucleo descritte da Troje e Lazarus, come pure quelle di degenerazione anemica secondo Ehrlich spettano a fenomeni di degenerazione cariolitica. Il nucleo degli eritrociti tanto normo- che megaloblasti perde la sua intensa colorabilità e si lascia ancora riconoscere come una sostanza più scura, a contorno indeterminato nel centro del corpo cellulare tinto in debole colore nucleare. Questo contorno e questa differenza cromatica si perde sempre più e finalmente tutto il corpo cellulare mostra una tenue colorazione nucleare. La penetrazione nel plasma di una sostanza straniera e la conseguente colorabilità con i colori basici, come ammettono Ehrlich e Askanazy, va intesa soltanto nel senso che il nucleo frammentato vi si dissolve per cromatolisi.

Secondo Gabritschewsky sembra difficile ammettere che i giovanissimi stadi degli eritrociti possano venir colpiti da un processo degenerativo, perchè si notano talora forme di scissione del nucleo anche in eritrociti policromatofili (rettili). Inoltre Askanazy, in un caso di botriocefalo-anemia, in cui eranvi molti megaloblasti policromatofili nel sangue, ha trovato la colorazione violetta del protoplasma perfino in alcune forme di cariocinesi. Così pure Timofeiewsky iniettando liquidi putrefatti nel sangue di cane ha veduto comparire figure di cariocinesi in globuli rossi policromatofili. L'argomento principale che indurrebbe a ritenere le forme policromatofile come forme giovani, consiste nel presentarsi di esse appunto in alcuni globuli rossi nucleati. Secondo il mio modo di

vedere, però, è bensì vero che le forme metacromasiche corrispondono a eritrociti incompletamente evoluti, ma è precisamente questa la condizione mediata della policromatofilia, in quanto che quest'ultima si manifesta come conseguenza della cromatolisi, quando per condizioni anormali sia dell'emopoesi che del plasma sanguigno hanno luogo alterazioni patologiche degenerative del nucleo degli eritroblasti.

È noto che l'alterata composizione del siero provoca sulle cellule sanguigne particolari alterazioni fisiche e chimiche che ne diminuiscono la resistenza. Sperimentalmente (iniezioni intravascolari, trasfusioni, sostanze medicamentose, tossiche, bruciature, ecc.) si possono produrre alterazioni dei globuli di origine artificiale. L'emoglobina si dissolve non solo nell'acqua, ma anche nel siero. Ciò permette di pensare che essa sia trattenuta nel globulo per una unione intima con una materia organizzata albuminoide, e che esista un equilibrio tra l'emoglobina e l'ambiente.

Come prova dell'influenza dell'alterata composizione del siero si avrebbe una minore resistenza dei globuli allo schiacciamento dei vetrini; per cui si producono le cosidette « Schatten ». In conseguenza pure di un'alterazione fiisico-chimica del siero si spiega il polimorfismo dei poichilociti di Quincke « Schistocyten » compresi i microciti di Hayem.

Secondo Giglio-Tos queste numerose variazioni di forma degli eritrociti in casi patologici e sotto l'azione di vari agenti provengono o da distruzione o da alterazioni subìte dall'anello globulare, o da fenomeni provocati dalle correnti osmotiche che si stabiliscono fra l'eritrocito e l'ambiente.

Ora, per alterazione di concentrazione del plasma sanguigno è possibile che si producano artificialmente picnosi ed edematosi del nucleo. Similmente nella policromatofilia pare, secondo Ehrlich, che la tenue proprietà del siero anemico eserciti come tale un'influenza dannosa su molti globuli.

Nello stesso modo che per alterazioni fisico-chimiche nei globuli rossi (fenomeni necrobiotici secondo Maragliano e Castellino) l'emoglobina si ritira alla periferia lasciando a nudo uno spazio chiaro e centrale (pseudonucleo), così succede per gli eritroblasti colpiti da degenerazione, che per effetto della rarefazione nucleare viene invaso il corpo cellulare, e che frammenti nucleari e di sostanza cromatinica si diffondono verso la periferia del globulo.

Nell'anemia perniciosa Quincke pel primo mise in rapporto con le alterazioni del siero l'alterazione polimorfa del contorno esterno dei globuli rossi. Ehrlich ammette pure un'alterata composizione del siero anemico: le alterazioni chimicamente studiate riguardano variazioni del glucosio, dell'urea, dei principî azotati, modificazioni delle materie albuminoidi, dell'acqua, dei sali, materie tossiche, ecc. Queste sostanze tossiche emolitiche dell'organismo proverrebbero o da alterazioni delle vie digerenti o da scomposizioni dei tessuti.

Moraczewska nell'anemia perniciosa particolarmente, ha trovato forte diminuzione dell'alcalescenza, molto contenuto di azoto, alto peso specifico del san-

gue. Birch-Hirschfeld, come fatto principale nelle anemie perniciose primarie, considera le alterazioni del plasma sanguigno, sia per ingresso di linfa dai tessuti alterati, che di sostanze tossiche prodottesi esternamente oppure dentro il lume intestinale. Da questo plasma così alterato deriverebbe l'azione distruttrice dei globuli rossi (fibrino-fermento?).

Questo importante momento della discrasia sanguigna nelle gravi anemie merita considerazione anche nel caso da me studiato in rapporto con le alterazioni degenerative degli eritroblasti. Nondimeno per sè solo non basterebbe a spiegare le forme cariolitiche e metacromasiche da me osservate. Infatti le forme policromatofile nei numerosi preparati sono sempre molto scarse in confronto di una tale causa, che deve influenzare tutti quanti gli elementi cellulari del sangue.

Inoltre si danno eritroblasti ed eritrociti di aspetto normale accanto ad altri profondamente alterati. È quindi verosimile che siano concomitanti altre cause disturbanti la normale evoluzione degli eritroblasti, per le quali giungerebbero in circolo degli elementi già anormali e meno resistenti; e questi risentirebbero più facilmente nell'ambiente circolatorio modificato le influenze lesive. È noto che nel sangue abbiamo l'espressione, in certo modo l'effetto dei processi della formazione del sangue nei rispettivi organi (midollo osseo, milza, ghiandole linfatiche). Sembra inoltre, come ammette van der Stricht, che il midollo osseo, normalmente eserciti anche un'influenza sulla composizione chimica del sangue specialmente per opera dei prodotti di secrezione delle diverse specie di globuli bianchi.

Ora è certo che nell'anemia perniciosa progressiva l'emopoesi non si compie come normalmente, e che esistono alterazioni del midollo delle ossa e distruzione globulare. Per von Recklinghausen infatti l'essenza dell'anemia perniciosa consiste in un eccesso della distruzione del sangue e in uno scompiglio nella preparazione del sangue. L'ipotesi di Rindfleisch nell'anemia perniciosa è un impedimento degli eritroblasti nella loro metafasi in eritrociti e consiste in un arresto degli eritroblasti del midollo; i gigantoblasti cioè si incaricano di supplire la funzione degli eritrociti distrutti mediante la grossezza del loro citoplasma emoglobinico.

Le alterazioni anatomiche dei globuli rossi nelle anemie croniche per Hayem dipenderebbero da un perturbamento nell'evoluzione di questi elementi, essendo esaurito il sistema ematopoetico. Secondo H. Müller e Klein nell'anemia maligna (idiopatica) ha luogo una neoformazione *sui generis* del midollo, che dà origine a cellule giganti di origine embrionale.

Ehrlich ritiene causa principale dell'anemia perniciosa una degenerazione megaloblastica del midollo delle ossa (megaloblasti e megalociti nel sangue). Secondo lo stesso autore nelle anemie essenziali si ha insieme ai gigantoblasti il modo di formazione del sangue della vita embrionale mediante megaloblasti riassorbenti il nucleo. Il concetto di Ehrlich sull'anemia perniciosa significhe-

rebbe quindi che l'ematopoesi normale langue mentre è convertita nel modo embrionale.

Ritenuto che la comparsa di gigantoblasti significa un ritorno alle condizioni fetali, si deve ammettere, secondo PAPPENHEIM, o che il midollo, come nei periodi embrionali, produca eritroblasti grossi, immaturi, o si deve considerare l'anemia perniciosa come una malattia del midollo, quando è totalmente paralizzata la sua funzione ematopoetica e compaiono vicarianti gli organi, come la milza, già attivi nell'embrione. BIRCH-HIRSCHFELD ha constatato pure alterazioni del midollo osseo, ma soltanto per eccezione una notevole iperplasia della milza. Nel fegato specialmente ha luogo una distruzione di globuli rossi (MALT), e trovansi masse di pigmento a granuli bruni non solo nel fegato ma anche nella milza e nel midollo (cellule epatiche e cellule endoteliali). Nel fegato inoltre, secondo M. SCHMIDT, sarebbe possibile nell'adulto una produzione rigenerativa di globuli rossi.

Infine da uno studio anatomo-patologico di VAN DER STRICHT sul midollo osseo nell'anemia perniciosa progressiva risulta un difetto di formazione dei globuli rossi e di distruzione dei nuclei liberi. Egli conchiude che l'atrofia localizzata del tessuto reticolato, la diminuzione del numero dei leucoblasti con profonde alterazioni citoplasmiche, e la scomparsa dei megacariociti danneggiano la nutrizione degli elementi morfologici del sangue e modificano la composizione chimica del liquido sanguigno. Le alterazioni degenerative endoglobulari degli eritroblasti nell'anemia perniciosa progressiva trovano quindi la loro ragione d'essere tanto nelle condizioni anormali dell'emopoesi, che in quelle del siero sanguigno. Nel caso presente lo scompiglio nella riparazione sanguigna risulta evidentemente dimostrato dall' esame istologico del midollo osseo, della milza, del fegato.

Il midollo delle ossa lunghe si presentava pel suo colore rosso linfoide, già macroscopicamente simile a un midollo funzionante. Per lo studio a fresco del midollo mi sono servito a preferenza dell'ordinaria soluzione di NaCl a 0.75 %₀, perchè era importante stabilire se gli elementi col nucleo in degenerazione avessero la tinta dell'emoglobina e fossero quindi realmente globuli rossi e non globuli bianchi.

Midollo delle ossa. — Il reperto è il seguente: presenza di moltissimi eritrociti con leggiera tinta paglierina, a contorni ora circolari, poliedrici, ora ripiegati, lisci e smussati.

Molti di essi sono di grandezza superiore alla normale (fino a 18 μ), e taluni hanno l'aspetto di lamelle a bordi un po' rialzati. Lo stroma globulare si presenta ora omogeneo, ora invece granuloso per ineguaglianza di distribuzione dell'emoglobina. Rispetto al nucleo si hanno molte differenze. In alcuni eritroblasti esso è simile a una sfericciuola, in altri è piriforme o a cifra 8, in altri a rosetta, oppure esistono frammenti (2-3-4 piccoli nuclei) e granulazioni para-

nucleari. In altri infine non esiste propriamente un nucleo, ma dei granuli soltanto. Non vedonsi vere figure di scissione, ma alcune hanno una forma a biscotto e presentano due nuclei quasi eguali, oppure vedesi in una porzione più piccola del globulo una porzione di nucleo (divisione per merotomia?). La zona protoplasmatica anche in queste forme di scissione è tinta dall'emoglobina, ma un po' meno dei globuli rossi perfetti. Questi ultimi sembrano molto più scuri del normale, e la loro tinta giallognola appare in alcuni molto pallida, in altri invece forse più intensa del normale. Sono frequenti degli eritrociti molto piccoli, e frammenti globulari sferici o irregolari. Vedonsi molte cellule globulifere, costituite da cellule bianche contenenti alcuni globuli rossi, o talora granuli di grasso, oppure scarsissimo pigmento giallognolo assai pallido, e detriti cellulari giallognoli. Esistono quasi esclusivamente globuli bianchi mononucleati di varia grossezza, simili a globuli bianchi del sangue; molti a granuli rifrangenti; taluni con due nuclei. Le cellule giganti a nucleo centrale in gemmazione sono piuttosto scarse e contengono talvolta granuli giallognoli o qualche blocchetto di cromatina circondato da un alone incoloro simile ora a un vacuolo, ora a un linfocito. Sonvi scarsissimi cristalli di Charcot. Le diverse particolarità degli eritroblasti si possono benissimo studiare nel midollo a fresco effettuandosi per le correnti del liquido sotto il vetrino degli spostamenti degli elementi, che permettono di osservarli sotto diversi punti. Dopo qualche tempo che il preparato è allestito, i globuli bianchi si fissano alle superfici vitree per la maggior parte, mentre i globuli rossi si spostano ancora facilmente con le correnti liquide. Inoltre i leucociti si alterano più rapidamente e specialmente quei piccoli perdono il loro protoplasma residuandone parecchi nuclei liberi.

Per gli eritroblasti invece non ho veduto forme in cui il nucleo fosse per uscire dal globulo, ma un'apparenza di questo fatto l'hanno più volte presentata gli eritroblasti nel compiere i loro movimenti passivi di spostamento e di rotazione. Le forme di frammentazione nucleare osservate sembrano significare che la perdita del nucleo con la maturazione del globulo avvenga dentro il globulo stesso. Sembra inoltre, per talune forme, probabile che di pari passo alla cariorexi avvengano alterazioni nel protoplasma, per cui si producono frammenti pallidi emoglobinici.

Ho studiato inoltre numerosi preparati di midollo costale e omerale, in vetrini a secco, ma preferibilmente in sezioni fissate con sublimato in una soluzione acquosa di NaCl (1 p. $Hg\,Cl_2$ + 100 NaCl 0.75 %) e colorati sia con soluzioni concentrate glicerinate di eosina e di bleu di metile, sia con ematossilina, eosina o acido picrico, sia con soluzione carbolica di thionina ed eosina; per le sezioni fissate in Flemming ho impiegato la colorazione alla safranina. Ho potuto così accertare nel midollo parecchie alterazioni, fra cui principale è la presenza di numerosissimi eritrociti ed eritroblasti anormali, molti dei quali incompletamente evoluti, degenerati e distrutti. Sono scarsi quelli a protoplasma omogeneo e uniformemente tingibile dall'eosina. Lo stroma globulare presenta

le più svariate gradazioni di tinta, dal rosso pavonazzo al rosa pallido e al giallognolo. Con la thionina si colora in verde intenso ma più spesso in verde pallido o in giallognolo: in alcune forme vescicolose appare un piccolo corpo centrale irregolare, giallognolo, disposto verso la periferia: altre sembrano ridotte a una semplice membrana pallida senza contenuto. I nuclei delle cellule midollari sono invece dalla thionina intensamente colorati in violetto, e presentano qualche figura di scissione ad astro o a granuli cariomitotici.

In uno stesso campo microscopico si vedono eritrociti pallidissimi accanto ad altri intensamente colorati; alcuni molto grandi, altri piccolissimi come sfericciole o granuli grossolani; alcuni di aspetto omogeneo, altri granulosi. Queste differenze lasciano pensare che trattisi o di eritrociti di diversa età e resistenza, o di forme più o meno alterate o di prodotti artificiali dovuti alla fissazione. Non è esclusa la possibilità che l'aspetto granuloso degli eritrociti sia in una certa misura favorito dalla coagulazione degli albuminoidi precipitati dal liquido fissativo al sublimato, perchè l'ho osservata in diversi altri casi anche nel sangue normale convenientemente estratto e istantaneamente fissato col sublimato; mentre impiegando la fissazione con liquido Flemming non si presentano mai le forme granulose degli eritrociti.

Siccome d'altra parte il fatto non si verifica per tutti i corpuscoli rossi, si può logicamente supporre che esistano differenze riguardo all'età e alla resistenza dei globuli già normalmente nel soggetto vivente.

Secondo Arnold infatti non tutti i globuli rossi hanno lo stesso valore. Essi si dimostrano molto diversi non solo per grossezza e colore, ma anche per resistenza tanto nei preparati allestiti a secco che a fresco; specialmente quando vengano tinti con diversi metodi, fra cui colla colorazione della fibrina secondo Weigert. Gli eritrociti granulosi nel midollo da me studiato sono sempre più pallidi e sottili di quelli omogenei e presentano ora una uniforme granulazione giallognola, ora sembrano rigonfiati con una spiccata membrana sinuosa più o meno distesa e un contenuto granuloso giallo–roseo irregolarmente disposto verso il centro o alla periferia. Talora spicca un punto o una porzione più intensamente tinta dall' eosina, a guisa di un grosso granulo o di una sferetta o di un disco o di un'area a contorni irregolari intensamente colorata in rosso, mentre il resto del globulo è pallido. In altri eritrociti invece esiste una porzione tingibile dai colori nucleari corrispondente al nucleo. Essa si presenta ora come una sfera di colore azzurro-pallido o di una tinta rosso-violacea; ora invece come un nucleo di foggia irregolare, frammentato in varia guisa fino a ridursi a pochi granuli.

Inoltre, come ha già notato Pappenheim, è specialmente nell'anemia perniciosa progressiva che compaiono nel midollo osseo piccole cellule trachicromatiche accanto a cellule grosse amblicromatiche.

Intorno a questa porzione nucleare trovasi spesso un addensamento ineguale di granulazioni dello stroma o un alone più o meno intensamente rosa. Que-

st'ultimo in alcuni eritroblasti sembra avvolgere interamente il nucleo per modo che la tinta nucleare appare velata dall'eosina e appena ancora distinguibile.

In taluni eritroblasti del midollo sembra trattarsi di una sorta di *metacromasia del nucleo*, in quanto che esso perde la sua tingibilità normale pei colori nucleari (azzurro di metilene, ematossilina, thionina ecc.), e presenta una tinta indecisa nucleare, velata da una tinta affine a quella del discoplasma del globulo adulto. Sembra che realmente, come ammettono RINDFLEISCH, GIGLIO-TOS, la modificata proprietà tingibile si inizi alla periferia del nucleo, perchè talora vedesi ancora nel nucleo metacromasico una parte centrale scura della tinta dei colori nucleari, oppure intorno al nucleo si presenta una stretta zona rosa (eosina), e granulosa, oppure omogenea, ora irregolare, ora a guisa di anello. Il corpo protoplasmatico di questi eritroblasti presenta sempre una membrana periferica distinta, è pallido e un po' rifrangente, e contiene una quantità più o meno grande di granulazioni minute tingibili in rosso dall'eosina, in verde dalla thionina, in giallo dall'acido picrico, parte disposte alla periferia, parte intorno al nucleo.

Molti di questi eritroblasti sono assai distesi, a contorni ondulati, a contenuto scarsamente granuloso con nucleo frammentato in varia guisa e sono da considerare come eritroblasti abnormemente alterati nel loro sviluppo. All'infuori di queste forme alterate, esistono altri eritroblasti presentanti un corpo meno ampio con un accumulo più denso di granuli, con nucleo sferico metacromasico, il quale cioè appare piuttosto grosso, come un disco omogeneo colorato uniformemente in rosso dall'eosina o in verde dalla thionina o in giallo dall'acido picrico nello stesso modo degli eritrociti. In uno stadio ulteriore la massa omogenea invade tutto il corpo globulare, e quest'ultimo presenta una tinta uniforme con alcune granulazioni ancora distinguibili. In altre forme invece non spicca più una massa globosa o irregolare corrispondente al nucleo metacromasico, ma soltanto qualche granulo più intensamente tingibile. Sembra che anche i frammenti di nucleo intraglobulari presentino una specie di metacromasia, come avviene più volte pel nucleo integro, e forsanco più facilmente di quest'ultimo, perchè si hanno eritroblasti in cui il nucleo è ancora più o meno distinguibile, mentre accanto ad esso sonvi frammenti sferici o angolosi, più o meno grossi, distintamente tingibili dall'eosina.

Mediante la metacromasia che accompagna la scomparsa intraglobulare del nucleo, e col farsi omogeneo del corpo protoplasmatico sembra che l'eritroblasta passi nell'eritrocita. Nel caso presente questa metafasi si può seguire soltanto in poche forme, perchè la maggior parte degli eritroblasti presentano modificazioni abnormi nei processi carioressici, cariolitici e metacromasici. Non è improbabile che per talune forme di eritroblasti con nucleo frammentato e molto rigonfiato abbia luogo la fuoruscita di qualche porzione nucleare dal globulo, e che le porzioni residue in quest'ultimo vi diventino metacromasiche.

E' notevole il fatto che l'aspetto più frammentato del nucleo si presenta in quegli eritroblasti che sono più rigonfi e irregolarmente granulosi.

I granuli giallognoli da me osservati nello stroma globulare e intorno al nucleo degli eritroblasti sembrano corrispondere a quelli descritti da Giglio-Tos come granuli emoglobigeni, da lui considerati come provenienti dal nucleo degli eritroblasti; da ciò ne deriva che la tinta rosea dell'eosina comincierebbe ad apparire sempre intorno al nucleo. Questo fatto è già stato rilevato nel midollo di coniglio da Arnold, il quale ritiene che il comparire di granuli eosinofili alla periferia del nucleo dei globuli rossi è forse da riferire ad uno scambio di granuli nel corpo cellulare. Io però ho osservato più volte degli eritroblasti con protoplasma quasi omogeneo, in cui il nucleo appariva velato al centro del globulo, oppure eravi qualche granulo cromatinico alla periferia.

Nelle sezioni di midollo fissate in Flemming spiccano le forme di frammentazione nucleare, con sfere libere di cromatina e alcuni nuclei intensamente colorati, apparentemente liberi, circondati però da un tenue margine protoplasmatico. Come ammettono Schmidt, Ehrlich, Pappenheim, è verosimile che questi nuclei liberi siano soltanto nuclei senili, oppure porzioni distaccatesi dal nucleo; mentre in altri casi sono prodotti artificiali. Ho riscontrato inoltre ben distinte parecchie figure mitotiche di eritroblasti e di cellule midollari, in vari stadi(di piastra equatoriale mono- e diastro). Mentre le mitosi degli eritroblasti attestano una produzione di essi nel midollo, è grandissimo d'altra parte il numero degli eritroblasti da me veduti inglobati dentro le cellule midollari. Queste cellule globulifere sono talora grossissime, presentano per lo più un nucleo ovalare spinto da un lato o nascosto, e contengono 1-2 o più eritrociti pallidi, omogenei, giallognoli e poco tingibili dall'eosina, oppure tenui, vescicolosi, granulosi. Spesse volte contengono anche eritroblasti granulosi, più o meno pallidi, con nucleo alterato, in cui questo è generalmente frammentato, circondato da granulazioni o da una zona tingibile dall'eosina, oppure è interamente sostituito da una massa globosa rosea a contorni irregolari frastagliati. Tanto gli eritrociti che gli eritroblasti inclusi nelle cellule globulifere sono identici a quelli liberi; si presentano generalmente col corpo protoplasmatico rigonfiato e il nucleo frammentato, spesso con granuli e con nuclei metacromasici; e talora vedesi anche inglobato qualche nucleo piccolo, globoso, fortemente tinto, circondato da un alone pallido, simile a quelli apparentemente liberi. Con la quantità di globulifere contrasta la scarsità e la natura del pigmento, trovandosi soltanto in qualche scarso elemento alcune granulazioni di colore giallo-zolfo, alquanto rifrangenti, di aspetto diverso dal pigmento ematico delle ordinarie cellule pigmentifere. Risulta quindi evidente nel nostro caso una grande distruzione di corpuscoli rossi, alla quale soggiacciono in grandissima prevalenza le forme giovani, incompiute degli eritrociti in via di sviluppo, e molto meno quelle adulte completamente evolute. Questa grande distruzione di giovani elementi presenta un particolare interesse perchè può spiegare l'ipoci-

temia del sangue, le forme degenerative degli eritroblasti osservate anche in circolo, e la grande scarsezza del pigmento.

Mentre cioè ha luogo rigenerazione degli eritroblasti attestata dalle frequenti forme mitotiche di essi, la riparazione sanguigna però riesce a vuoto, perchè i globuli neoformati vanno soggetti a grande distruzione; inoltre la scarsezza e l'insolito aspetto del pigmento sanguigno, che contrasta con la distruzione globulare, potrebbero dipendere forse da ciò che i globuli rossi in differenti stati di disintegrazione sono in minima parte eritrociti adulti, rappresentano invece elementi incompiuti, poveri di emoglobina, dotati di scarsa resistenza. Ciò si accorderebbe con l'opinione di BOND e COPEMANN, i quali notarono che il sangue in casi di anemia perniciosa progressiva mostra una tendenza a cristallizzare fuori dei globuli; per cui essi sono di opinione che in tale malattia si formi un fermento che provoca la scissione della emoglobina dalle emazie.

Nel midollo vedonsi inoltre parecchie goccie adipose (con l'ac. osmico) piuttosto grosse, libere, altre più piccole dentro globuli bianchi. Gli elementi contenenti granuli di grasso sono per lo più riuniti in determinati punti, in cui trovansi anche ammassi di bacilli tozzi, simili a quelli che in vita circolavano nel sangue durante l'infezione puerperale. Quà e là appaiono inoltre alcune sfere omogenee, a contorni rifrangenti, intensamente tingibili, ora molto grosse, ora come piccole sfericciole, alcune isolate, più spesso però raggruppate a due o più. La natura di queste sfere è probabilmente jalina, ed esse sembrano originarsi da mielociti con nucleo leggermente tingibile, e nel cui protoplasma sono contenute, specialmente verso la periferia, alcune grosse granulazioni rifrangenti, e che si colorano intensamente in rosso-viola con l'eosina e il bleu di metilene.

Un altro fatto di rilievo che ho osservato nel midollo è il numero straordinario di *cellule eosinofile*, sia più piccole che più grandi del normale; le più giovani a granuli più minuti, poco rifrangenti e meno tingibili, talune in stato evidentissimo di cariocinesi (piastre con fuso di attrazione, diastri); le più adulte invece a granuli globosi, molto rifrangenti, intensamente colorate in rosso dall'eosina Bannwarth. Il fatto dell'esistenza nel nostro caso di una così grande quantità di eosinofile sembra accordarsi con l'osservazione di EHRLICH, MÜLLER, CANON, FREIBERG, che cioè esse aumentano in quelle malattie in cui si distruggono globuli rossi, come nelle affezioni del midollo e della milza (SCHÖNBROD), e tale aumento dinoterebbe sempre alterazioni croniche degli organi ematopoetici (EHRLICH). Un rapporto diretto però fra questi fatti, non sembra sostenibile, sia perchè in svariati casi può darsi un aumento delle eosinofile, sia perchè la natura dei granuli eosinofili non depone per un legame con gli eritrociti. Infatti, mentre per WALDEYER essi conterrebbero emoglobina perchè si colorano intensamente con l'eosina, EHRLICH osserva che l'eosina è tenuta a torto reagente dell'emoglobina; e gli è riuscito, mediante metodi speciali di colorazione, di dimostrare la diversità che esiste fra

le granulazioni eosinofile e l'emoglobina. Si è cercato da alcuni di dimostrare che i granuli eosinofili sono derivati da globuli rossi, rintracciando la presenza di ferro nei granuli eosinofili, quasi che le cellule eosinofile derivassero dalle pigmentifere: BARKER l'avrebbe osservata impiegando il metodo di Macaleun col solfuro di ammonio; FREIBERG, invece, non osservò mai la reazione del ferro sui granuli, nè a me è riuscito dimostrarla col metodo Macaleun. Nondimeno secondo FREIBERG si potrebbe pensare che la sostanza dei granuli sia un derivato della emoglobina, e considerare le eosinofile come organi immagazzinatori del ferro portato dagli alimenti e dai globuli rossi distrutti. METCHNIKOFF d'altra parte propende a considerare i granuli eosinofili come un deposito nutritivo accumulato nei fagociti; mentre HANKIN e HEIDENHAIN li considerano come prodotti di secrezione cellulare.

Secondo WERNICKI rappresenterebbero la forma più giovane dei globuli rossi e ne deriverebbero gli ematoblasti di Hayem. Per SCHIMDT, SEMMER e BANNWARTH le eosinofile si potrebbero considerare come forme giovani dei globuli rossi. Altri infine vorrebbero trovare nei granuli eosinofili o dei prodotti di degenerazione cellulare (CASTELLINO, POUCHET con la sua teoria della degenerazione emoglobinica delle cellule) o una trasformazione dei granuli neutrofili dei leucociti nel sangue in eosinofili (1) (ZAPPERT, KLEIN), o una metamorfosi regressiva delle cellule piatte connettivali fisse, come nella rana (EHRLICH), o una derivazione dai nuclei in degenerazione dei leucociti (TETTENHAMER).

Fra tanta disparità di interpretazioni circa la natura delle eosinofile, io credo di poter ammettere questi fatti, che cioè esistono diversi stadi di sviluppo delle medesime, tanto rispetto al numero, alla grossezza, tingibilità e distribuzione dei granuli (2) quanto rispetto ai caratteri del nucleo; inoltre sono indubbiamente dimostrate le forme di cariocinesi nelle cellule eosinofile. Già sono state osservate nel midollo di uccelli da DENYS, BIZZOZERO, nella rana da DECKUYZEN, nel midollo di cavia da H. F. MÜLLER, da BANNWARTH nella milza di gatto, da HINDENBURG nella milza di un caso di leucemia mielo-lienale; e io pure ne ho riscontrate nel nostro caso di anemia progressiva perniciosa. Ora se le eosinofile fossero forme di morte, come vorrebbero alcuni, non si potrebbe capire come nel midollo, che è il loro focolaio principale (EHRLICH) (3), se ne trovino molte in cariocinesi, espressione questa della massima vitalità cellulare. Ho potuto rare volte constatare

(1) Nel coniglio sonvi eosinofile che si lasciano colorare anche da sostanze basiche; ma secondo HIRSCHFELD oltre a queste cellule amfifile, esistono altre vere cellule eosinofile con granuli puntuti.

(2) Negli uccelli i granuli eosinofili anzichè sferici sono bastonciniformi.

(3) Si ammettono da alcuni autori altri focolai, all'infuori del midollo, di produzione delle cellule eosinofile: nella milza (EHRLICH), nella pelle (NEUSSER, GOLLASCH), nella mucosa del canale intestinale (STUTZ), nei polmoni, nei reni, nelle ghiandole (KLEIN); mentre secondo altri, fra cui HEMMRICH, le eosinofile non sono formazioni locali, ma vengono trasportate per la via sanguigna.

una parvenza di derivazione dei granuli eosinofili dal nucleo, come crede TETTENHAMER, non solo in parecchi mielociti, ma anche in alcune forme di cromatolisi degli elementi del sangue, nei quali attraverso a piccole lacune di rarefazione del nucleo apparivano dei vacuoli con la tinta stessa dell'eosina eguale a quella di fondo del corpo cellulare (*état cribré* del nucleo). Queste pseudogranulazioni sono molto meno colorate e rifrangenti di quelle dei veri leucociti eosinofili, e richiedono una forte illuminazione del campo microscopico.

Nelle cellule senza emoglobina, studiate nel midollo di anemia perniciosa, ho osservato altre particolarità. Alcune, piccole, hanno il corpo quasi interamente occupato da un nucleo sferico a impalcatura cianofila compatta con qualche granulo (nucleoli) eritrofilo; appaiono a prima vista di una tinta azzurra uniforme o a granuli misti, azzurri e rossi, in una stessa cellula, come ha dimostrato ARNOLD nel midollo. Altre cellule di grandezza pari alle prime hanno invece un nucleo trabecolato, che assume una tinta rossa leggermente violacea senza presentare granuli cianofili. Questa colorazione rossigna ricorda quella del nucleo di alcuni eritroblasti più sopra descritti. Parecchi altri mielociti sono forniti di un nucleo più rigonfio, rotondeggiante od ovalare, con un tenue reticolo pallido cianofilo e qualche granulo eritrofilo, mentre lo stroma globulare è leggermente azzurrognolo. In altri ancora il nucleo è molto più vescicoloso, pallido, con ispessimenti eritrofili rotondeggianti trabecolari, lineari, irregolarmente distribuiti. Taluni elementi simili a questi ultimi contengono invece un nucleo tinto in rossigno, talora tenue, a minute granulazioni rosee con un blocchetto intensamente rosso. Parecchi mielociti un po' rigonfi, contenenti granulazioni giallognole e un nucleo rosso-violaceo ricordano alcune forme vescicolose degli eritroblasti in metamorfosi involutiva. Così pure altri elementi con nucleo violarossigno e con protoplasma leggermente verdognolo, dotato di una certa rifrangenza, si potrebbero scambiare con eritroblasti. A questo proposito ho notato una grande somiglianza fra alcune forme di mielociti da me osservati e quegli elementi descritti recentemente come eritroblasti da GIGLIO-TOS, il quale vuole ammettere che l'evoluzione dei corpuscoli rossi avvenga mediante la trasformazione di elementi da cianofili in eritrofili, e mediante la produzione di sostanza emoglobigena intorno al nucleo.

A me però non è riuscito di rilevare un legame sicuro di origine fra queste cellule midollari e le forme di sviluppo degli eritroblasti. Anzi, in conferma alla differenziazione fra eritroblasti e leucoblasti, secondo il criterio delle granulazioni rilevate in questi ultimi da BIZZOZERO, VAN DER STRICHT, TRAMBUSTI, posso notare che nel midollo da me studiato il protoplasma dei leucoblasti si presenta cosparso di minutissime granulazioni molto debolmente tingibili dall'eosina, e differenziabili da quelle più grosse, rifrangenti e intensamente colorabili delle cellule eosinofile. L'aspetto granuloso si mantiene anche nelle forme di scissione indiretta dei leucoblasti. Nondimeno, come abbiamo già veduto, anche nel pro-

toplasma di molti eritroblasti appaiono disseminate delle granulazioni, specialmente nelle forme degenerate. Queste granulazioni però sono distribuite molto più irregolarmente e tendono a confluire specialmente intorno al nucleo; esse si trovano inoltre in elementi che per diversi caratteri non si possono confondere coi leucoblasti. Un altro carattere differenziale per i leucoblasti su cui richiamo l'attenzione, oltre a quello della granulosità del protoplasma, è la presenza nel nucleo, di qualunque forma e grandezza esso sia, di frazioni e di tratti granulosi tingibili dall'eosina (nucleoli, cromosomi), che contrastano con la tinta dei soliti colori nucleari (azzurro di metilene, ematossilina). Il nucleo degli eritroblasti invece, sia omogeneo che irregolare o frammentato, presenta per lo più un'unica tinta. Parecchie cellule midollari nel nostro caso hanno certamente caratteri di degenerazione, presentando il nucleo molto rigonfiato e pallido con grandi ineguaglianze della cromatina, ora con frammenti di essa liberi alla periferia (cromatorexi), talora invece con granuli di grasso. Riguardo alle forme metacromatiche che si accompagnano talvolta alle forme di degenerazione, è stato già da altri osservato che insieme ad ineguaglianza e scomparsa di cromatina avvengono depositi nella sostanza nucleare cromatica, come anche nel plasma cellulare, i quali menomano la differenza di struttura delle due parti. Inoltre SCHMAUS considera forme di degenerazione cellulare, con nuclei metacromatici, e da HERMANN è stato osservato che nella degenerazione la sostanza nucleare safranofila aumenta a spese della genzianofila.

Le cellule giganti con nucleo centrale in gemmazione appaiono piuttosto rare nei preparati di midollo, e presentano stadi diversi di sviluppo, dai quali sembra verosimile, come ammettono VAN DER STRICHT, VON KOSTANECKI e M. HEIDENHAIN, che derivino dai leucociti mediante accrescimento del corpo cellulare e del nucleo, con mitosi pluripolari. Fra esse ho osservato qualche forma incerta di cariocinesi, ma più frequentemente forme irregolari di frammentazione nucleare. Inoltre ne vidi alcune contenenti pigmento giallognolo e talora un linfocito verosimilmente inglobato dalla cellula; altre pallidissime con nucleo indistinto, degenerato. In sezioni colorate con la thionina ho osservato infine fra i nuclei dei leucociti e dei mielociti qualche figura cariomitotica intensamente violetta ad astro o a granuli. Colla fissazione Flemming le figure di astri, diastri e piastre equatoriali delle cellule bianche apparivano più numerose.

Milza. Nella milza esistono alcune aree di degenerazione corrispondenti a focolai micotici ne'quali gli elementi ben conservati sono scarsi e dispersi in un detrito granuloso, contenente granuli adiposi e spesso pigmento giallo pallido identico, ma più abbondante di quello del midollo. Nelle stesse aree vedonsi stromi incolori e molte *Schatten* di globuli rossi ridotti ad anelli vuoti, oppure contenenti granulazioni pallide e talora un globetto eritrofilo al centro; sonvi inoltre numerosi microciti ed eritrociti in stato di frammentazione.

Gli eritrociti meglio conservati sono prevalentemente a protoplasma omogeneo di varia tingibilità; parecchi sono però diffusamente granulosi e alcuni

presentano granulazioni splendenti più grosse verso il centro, oppure minutissime entro lo stroma pallido. Trovansi alcuni eritrociti rosso-violetto scuro simili a quelli del midollo e parecchi eritroblasti meno numerosi e meglio conservati di quelli del midollo. Mentre normalmente nella milza di adulto non si trovano eritroblasti, in questo caso la loro presenza coincide con quella di molte forme simili nel sangue; per cui è ammissibile un legame fra gli uni e gli altri. Contro questo modo di vedere starebbe l'osservazione di Neumann, il quale trovò nella milza di un uomo morto di anemia e setticemia, dei globuli rossi nucleati, mentre nel sangue dello stesso individuo l' autore non ne vide. È ammissibile, d' altra parte, che anche nel nostro caso la emopoesi splenica supplisse vicariamente l' insufficiente riparazione sanguigna da parte del midollo.

La maggior parte degli eritroblasti hanno contorni circolari, poliedrici, protoplasma intensamente rosa (eosina), omogeneo, con nucleo sferico a cromatina densa o disgregata, talora con paranuclei, e sono uguali a quelli riscontrati nel sangue circolante. Mancano quasi completamente le forme degli eritroblasti nucleate, vescicolose, granulose, che abbondano invece nel midollo. Non esistono figure regolari di cariocinesi, ma soltanto forme dubbie di frammentazione nucleare. Vedonsi parecchie eosinofile, non così numerose però come nel midollo. I follicoli malpighiani sono piccoli e occupati spesso da masse di bacilli tozzi identici a quelli in circolo. I linfociti e gli altri elementi della milza presentano uno o più granuli eritrofili nel nucleo cianofilo. Nelle aree degenerate trovansi parecchi globuli bianchi in dissoluzione.

Fegato. L' aspetto macroscopico anemico del fegato è confermato anche istologicamente dalla straordinaria scarsezza di globuli rossi nei capillarî e da aree micotiche di degenerazione. In queste aree le cellule epatiche si presentano scolorite, vacuolizzate, con granuli di grasso e nucleo vescicoloso, granuloso, poco tingibile, talora scomparso. I capillari epatici sono infiltrati di leucociti polinucleati e di cellule rotondeggianti, talune cariche di pigmento giallognolo, e in alcuni fagociti endoteliali sono inglobati dei batterî. Nei capillari stessi vedonsi molte forme di cariolisi. e oltre a molti granuli di cromatina liberi, trovansi alcuni globuli rossi con granulazioni simili a quelle descritte da M. B. Schmidt dentro ai capillari del fegato e della milza. Al posto cioè del nucleo trovansi « *kleinste mattglänzende Körnchen* », spesso isolati o aggruppati nel mezzo di un corpo cellulare giallo. Schmidt dubita trattarsi di prodotti di distruzione e ritiene piuttosto che siano punti incolori nel globulo simili a vacuoli. Nelle minute ramificazioni dei vasi epatici si trovano leucociti ricchi di granuli di ematina, da cui, secondo Naunyn ed altri, deriverebbe il pigmento biliare. Colpisce il fatto della presenza di abbondante pigmento nelle cellule epatiche, mentre in esse non si trovano eritrociti in disfacimento e sono molto scarsi i globuli rossi nei vasi. È specialmente nelle cellule epatiche disposte alla periferia dell'acino e nelle cellule stellate di Kupfer, disposte fra i capillari e le cellule epatiche, che sono contenuti accumuli di pigmento ematico,

come è stato osservato da ASCH, da LINDEMANN pure nell'anemia perniciosa progressiva; da BIONDI in cellule speciali nei capillari, da lui dette cellule siderofore; e da GUARNIERI e BIGNAMI nell' infezione malarica.

Inoltre da QUINCKE e FEDE è stata osservata una colorazione giallo-bruna del fegato come anche dei reni e della milza, dovuta a una maggiore ricchezza di pigmento ematico, trovato anche in forme cristalline da HUNTER. MOTT opina trattarsi di emolisi che avviene nel fegato, in cui si deposita già normalmente ferro. Nell'anemia perniciosa questa esagerata emolisi nel fegato avrebbe luogo mediante fuoruscita dell'emoglobina dai globuli rossi (eritrocitolisi o emolisi attiva di Hunter), e quindi l'emoglobina libera verrebbe eleborata dal fegato per trasformarsi, secondo l'ipotesi di SCHULZ e WANDL, in pigmento biliare. Infine LINDEMANN, recentemente, ammette che mentre in diversi processi viene portata emosiderina al fegato da altri punti, nelle gravi anemie essa viene verosimilmente elaborata anche dalle cellule epatiche. Nelle sezioni di fegato che ho colorato con soluzione carbolica di thionina, i granuli di pigmento spiccano per una tinta verde intensa, mentre i nuclei appaiono azzurri; inoltre in taluni elementi rotondeggianti disposti specialmente intorno ai vasi si presenta una minuta granulazione rosea. Simile a questa differenziazione colorante mediante la thionina è quella notata da CORNIL, il quale accenna alla proprietà che ha la thionina, di rendere assai manifeste le cellule granulose di Ehrlich per la colorazione in rosso bruno molto intensa di tutte le loro granulazioni, mentre che il nucleo centrale ovoide è colorato in bleu.

A proposito della thionina (HOYER) voglio qui richiamare l'attenzione sull'impiego semplice e pratico di essa per mettere in evidenza nelle sezioni fissate in alcool assoluto o in sublimato i corpuscoli rossi e il pigmento ematico. La tinta verde-erba, che queste parti assumono, contrasta con quella violetta dei nuclei e con quella glauca del connettivo. Non credo però che alla tinta stessa si debba attribuire il valore di una vera azione colorante per l' emoglobina e suoi derivati, come è invece ammissibile in altri casi per altre sostanze coloranti (come ad es. per la safranina rispetto alla mucina). Ritengo piuttosto trattarsi semplicemente di un effetto cromatico dovuto a sovrapposizione di colori, cioè giallo dell'emoglobina e azzurro della thionina, da cui risulta il verde.

(Continua).

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. TRIMANI *Segr. resp.*



Fig. I.

Anemia da anchilostoma
emoglobina 25 corpuscoli rossi 2,000,000
Koristka $\frac{4}{7}$

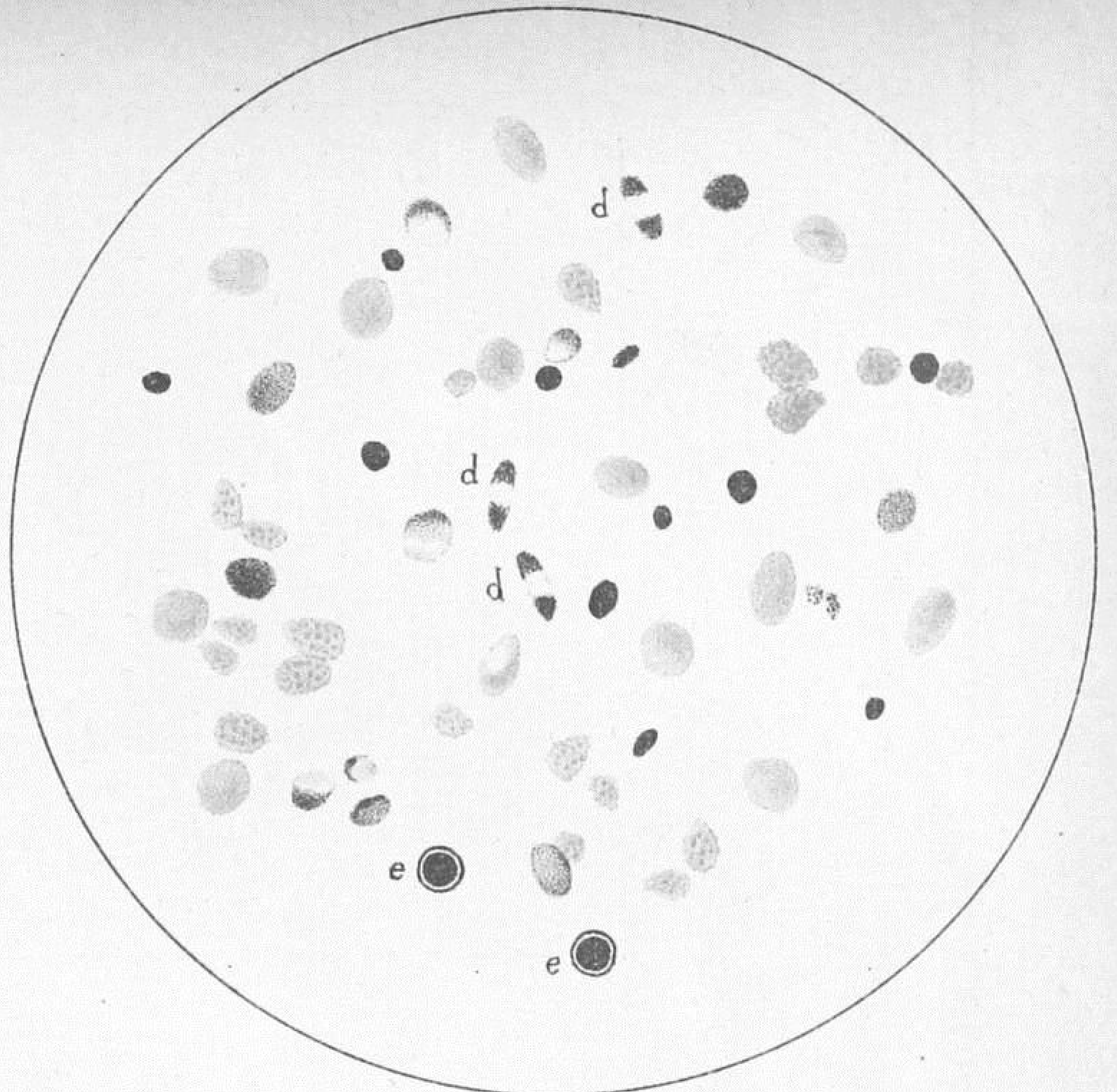


Fig. II.

Clorosi - Lovatelli Virginia di anni 16
Emoglobina 40 (Emometro di Fleischl
Globuli rossi 2,945,000
Zeiss $\frac{4}{E}$

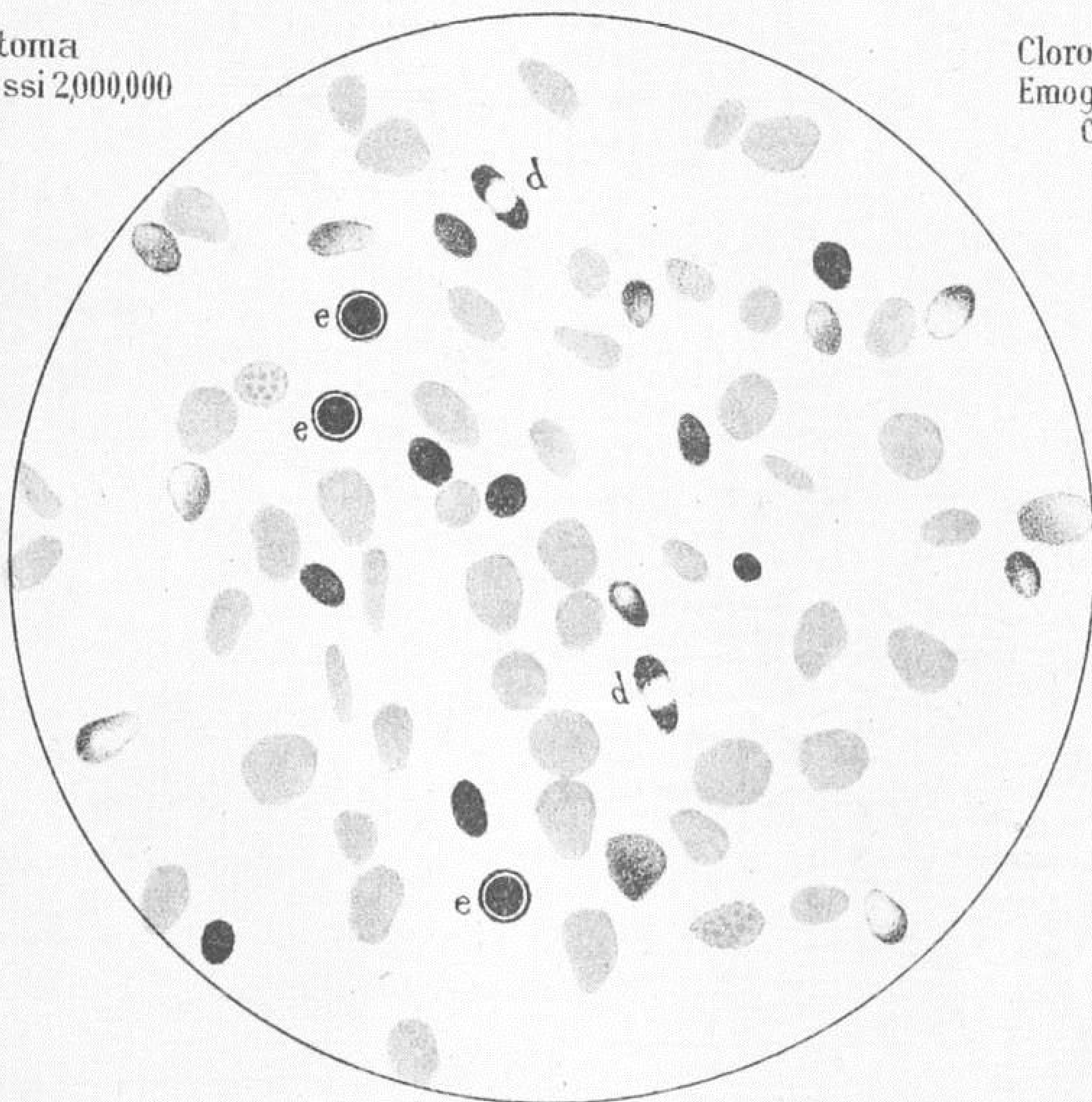


Fig. III.

Anemia da gravidanza
Pizzigotti Pia di anni 22
Emoglobina 37 Globuli rossi 1,736,000
Zeiss $\frac{4}{E}$

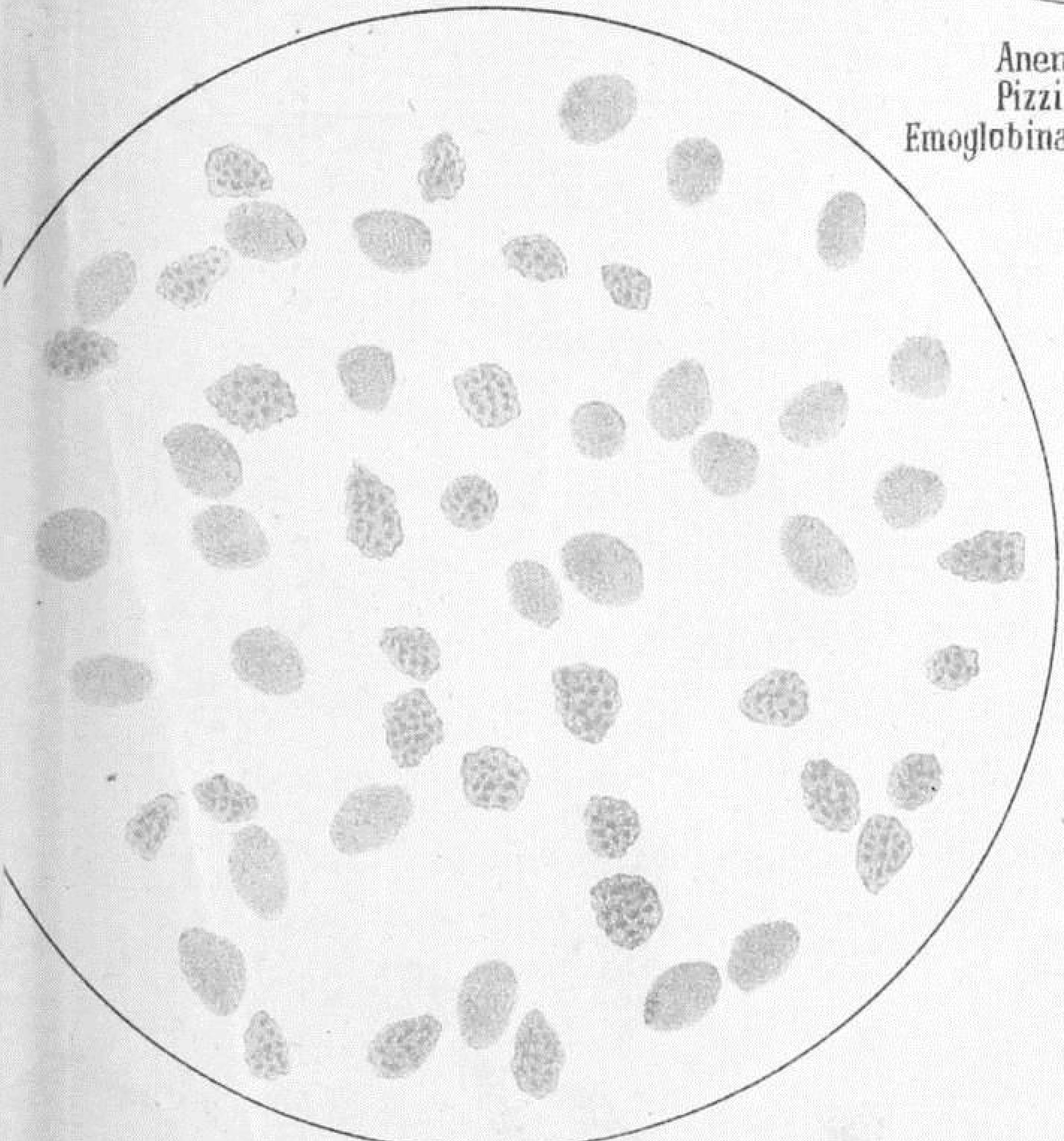


Fig. IV.

Pizzigotti Pia – Emoglobina 85
Globuli rossi 5,184,000
Zeiss $\frac{4}{E}$

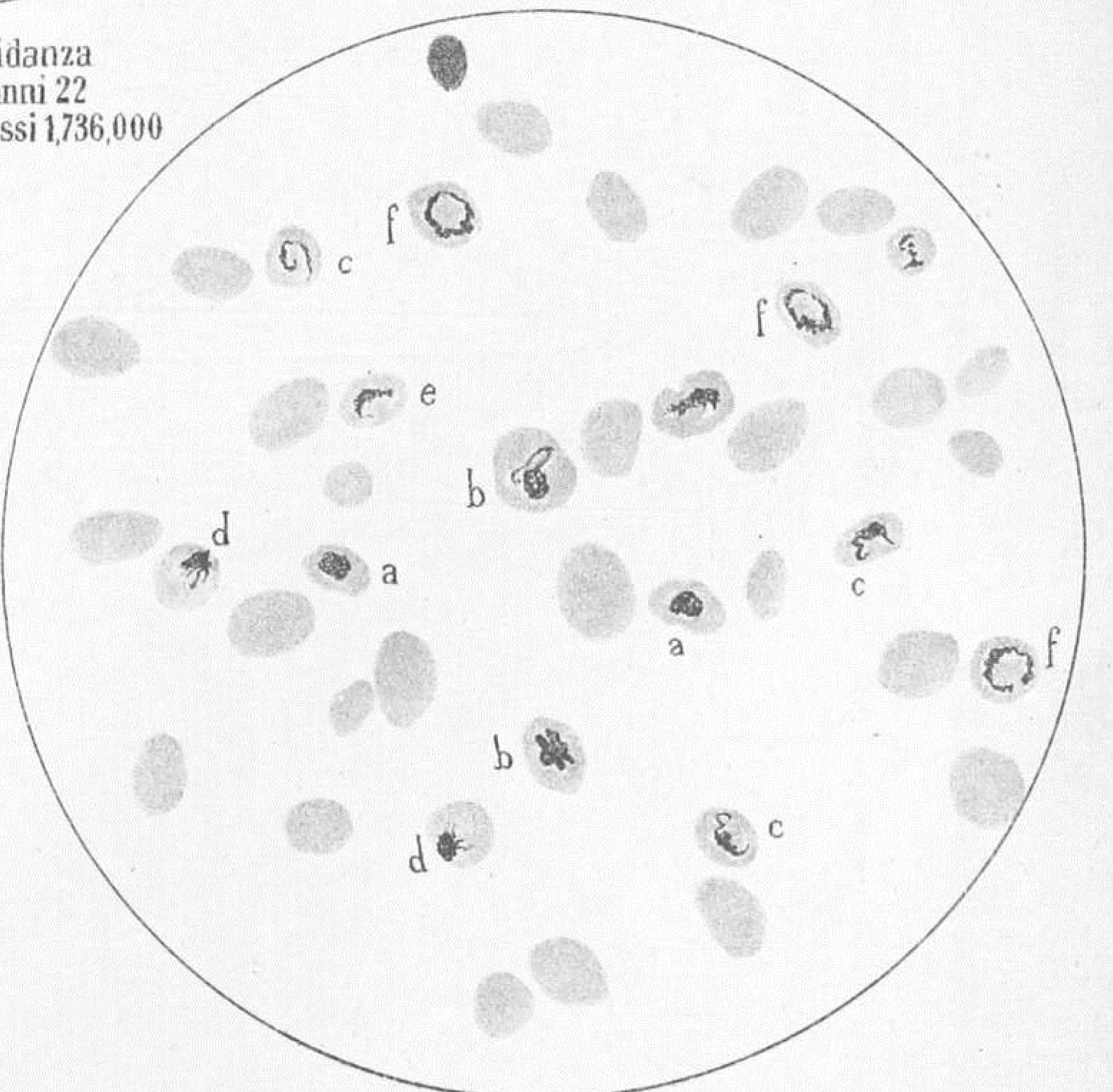
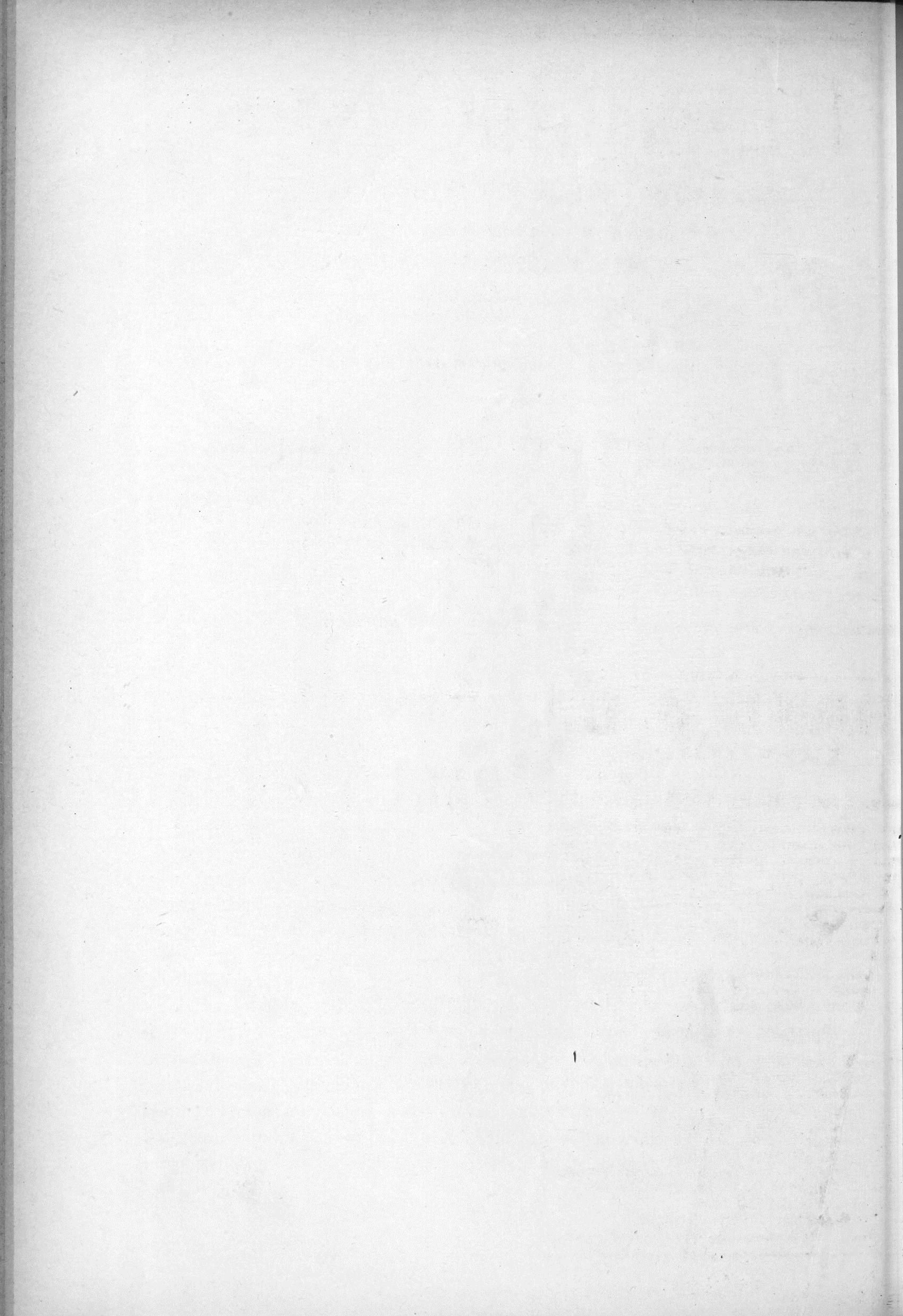


Fig. V.

Clorosi - Lovatelli Virginia
Emoglobina 52
Corpuscoli rossi 3,255,000
Zeiss $\frac{8}{E}$ Comp.

Lit. Fran. Casanova e F.° Bologna



Anno V. Roma, 1° aprile 1898. Vol. V-M (Fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. G. BACCELLI

IL RICAMBIO DELL'AZOTO nell'avvelenamento acuto da fosforo

pel dott. SCIPIONE DE ROSSI

Molti autori si sono occupati dello studio dell'avvelenamento acuto da fosforo dal punto di vista della patogenesi delle gravi alterazioni che esso induce nei vari organi e nel ricambio materiale. Specialmente dopo che al fegato si è data tanta importanza nel ricambio della materia, e che tanti problemi si sono aperti nel campo della sua fisiologia e patologia, non deve far meraviglia che tante menti si siano rivolte allo studio di questo avvelenamento, che pare prediligere, nella sua azione nefasta, quest'organo.

Allo studio accurato del ricambio materiale nella degenerazione grassa del fegato, come nelle altre malattie acute di esso (atrofia acuta, ittero grave) hanno domandato la soluzione di quei problemi che la fisiologia non ha ancora risolto. E veramente molte parti di questi problemi sono state da questi studi largamente illustrate, se non del tutto risolute.

Dopo che SCHMIEDEBERG opinò che l'urea si originasse dal carbonato di ammonio e che SCHROEDER riferì la sintesi dell'urea al fegato, perchè vide passare inalterato il carbonato di ammonio nelle vene del corpo, mentre trovò che iniettato nella vena porta si ritrova nelle sopraepatiche come urea, si pensò che nell'avvelenamento da fosforo, malattia la quale si accompagna a tanta distruzione del parenchima epatico, si dovesse trovare un aumento di ammoniaca nel sangue e poi nell'urina e una contemporanea diminuzione di urea in ambedue. E infatti FRAENKEL [1] in un caso letale trovò col metodo di Bunsen l'urea ridotta a 43.9 °|₀ dell'N totale;

von Noorden e Badt ([2]) trovarono, in un caso in cui la malattia finì con la morte all'11° giorno:

9° giorno 69.86 %
10° giorno 69.90 %

Però Münzer ([3]), in un bel lavoro sul ricambio dell'uomo nell'avvelenamento acuto da fosforo, nel quale studia accuratamente ben dieci casi, trovò la percentuale dell'urea quasi per nulla diminuita, mentre quella dell'ammoniaca era aumentata. Ma, come giustamente fa osservare il Münzer, il trovare aumentata l'ammoniaca nelle urine non depone senz'altro per la mancata sintesi dell'urea; si deve considerare infatti che, all'infuori di questo significato, l'ammoniaca nelle urine depone anche per una aumentata acidità dell'organismo, contro la quale esso si difende producendo appunto NH_3 in maggior quantità. E forse a questo solo si deve se l'ammoniaca nell'avvelenamento acuto da fosforo è aumentata. Una bella prova di ciò si ha in una esperienza di Münzer stesso, il quale somministrando per bocca ad un avvelenato per fosforo bicarbonato di soda, vide diminuire l'ammoniaca nelle urine. Gli acidi del sangue, conclude Münzer, si neutralizzarono con l'alcali introdotto e non ebbero bisogno di trasportare via ammoniaca. Inoltre quest'autore ricorre ad un altro argomento indiretto. Si sa che il coniglio non è al caso di neutralizzare gli acidi introdotti coll'ammoniaca, e perciò, avvelenato per acidi, muore presto per acidemia; si sa anche che elimina la più gran parte dell'azoto come urea (fino a 97 %), la quale si deve ritenere che si formi, come negli altri animali, dal carbonato di ammonio. Ora, avvelenando un coniglio con fosforo, se si trovasse aumento di ammoniaca, non potendo essa essere prodotta dal bisogno di neutralizzare abnormi quantità di acidi (perchè tale proprietà non esiste nel coniglio) si dovrebbe ritenere che provenisse da diminuita formazione di urea. Ora, nel fatto, la maggior formazione di ammoniaca nel coniglio non si ha, e quindi si deve ritenere che veramente l'ammoniaca esce in più grande quantità, perchè il fosforo induce nell'organismo una eccessiva formazione di acidi.

A conforto di questa teoria dirò che lo Jaksch ([4]), in un caso di avvelenamento acuto da fosforo, ha direttamente trovata diminuita l'alcalinità del sangue, ed inoltre Schultzen e Riess ([5]) hanno ritrovato molte volte nell'urina l'acido sarcolattico. Ora si sa che tutte le volte che nell'urina esiste quest'acido, l'NH_3 è asportata con esso. Münzer ([6]) ha cercato di dimostrare direttamente questa iperacidità del sangue e delle urine. Egli ha messo in evidenza che l'NH^3 delle urine non solo bastava a saturare gli acidi minerali contenuti in esse, ma ve ne era in eccesso. Ora siccome le urine non reagivano alcaline ma decisamente acide (cosa che ho verificato nei casi studiati da me), Münzer conclude che oltre i minerali vi debbono essere altri acidi organici, che egli non ha potuto direttamente determinare, ma che, avendo escluso fossero i grassi, dovevano essere presumibilmente acido sarcolattico.

Così stando le cose, l'avvelenamento da fosforo si rannoderebbe per questa parte ad un avvelenamento per acidi.

Dimostrato così che l'eccesso di ammoniaca nelle urine era semplicemente un effetto della aumentata acidità del sangue, veniva a mancare una riprova, che a priori sembrava potersi avere dell'azione ureogenetica del fegato; altri fatti, desunti dalla presenza nelle urine di quantità non piccole di leucina e tirosina, fecero sperare che la ipotesi della disturbata funzione ureogenetica del fegato si potesse per questa via sostenere.

La leucina e la tirosina sono ambedue amido-acidi dai quali facilmente l'organismo separa il radicale azotato per farne ammoniaca e poi urea. Furono riscontrate molte volte e da vari autori e, post mortem, in gran quantità nel fegato nei casi d'atrofia epatica e di avvelenamento da fosforo. (Vedi appresso le tabelle delle mie analisi).

Riguardo alla loro genesi quel che pare più probabile è che si formino per azione di microrganismi dall'albumina come tutti i corpi aromatici dell'organismo (HARRIS e TOOTH) (7) ed in parte anche, almeno la tirosina, per azione del fermento del pancreas sull' emipeptone (KÜHNE) (8). La loro presenza nell'atrofia epatica, di origine presumibilmente batterica, si rannoda all'azione dei microrganismi e in tutti gli altri casi di atrofia per azioni tossiche o per avvelenamento da fosforo, si pensa che la leucina e tirosina, formatesi normalmente nell' intestino, non trovino nel parenchima epatico alterato il modo di ossidarsi in urea e perciò passino inalterate nelle urine. Ecco come dal trovarle in queste si volle concludere per la disturbata funzione ureogenetica del fegato. HOPPE SEYLER (9) però mette in dubbio che la leucina e la tirosina siano prodotti normali intermedi della distruzione dei corpi albuminosi dell'organismo ed anche, ammesso ciò, con NENCKI e SCHULTZEN (10), non è sicuro che il fegato stesso sia incaricato della formazione dell'ammoniaca e rispettivamente dell'urea da questi corpi. La presenza quindi di leucina e tirosina nelle urine non pare che ci possa fornire alcun argomento pro o contro la teoria di SCHRÖDER sulla formazione dell'urea dal fegato

Nè molto si può concludere dallo studio accurato dell'eliminazione dell'acido urico in questo avvelenamento. In generale si può dire che quasi tutti sono d'accordo nell' ammettere che si verifichi un leggero, sebbene non costante, aumento. MÜNZER nel citato lavoro determina le modalità della sua eliminazione. Nel primo stadio dell'avvelenamento l'eliminazione si mantiene nei limiti normali: nel secondo stadio, quando il Ph attacca le sostanze albuminoidi organizzate, si ha un aumento in toto dell'acido urico, e se la vita si prolunga anche un aumento relativo.

La spiegazione di questo comportamento dell'acido urico riusciva piana con l'antica teoria sulla sua formazione. Quando cioè si credeva che l'acido urico fosse un gradino per arrivare all'urea, si metteva in rapporto la diminuita eli-

minazione di questo con l'aumento di quello. Le cose però non vanno così semplicemente.

Horbaczewski ([11]) fondandosi sulle ricerche di Maris, il quale ha trovato un forte aumento progressivo dell'acido urico nelle prime ore dopo un pasto carneo, ha messo in relazione detto aumento con la leucocitosi digestiva, che avviene appunto in quelle ore, e crede che l'acido urico provenga dalla nucleina di quei leucociti che vanno a distruggersi in tutti gli organi. Per lui dunque l'acido urico non è un prodotto intermedio per la formazione dell'urea, bensì un prodotto speciale del ricambio organico della nucleina.

In un recentissimo lavoro Kühnau ([12]), il quale ha trovato che nelle malattie accompagnate da leucocitosi si ha un aumento di acido urico nelle urine, si trova una conferma della teoria di Horbaczewscki.

I fatti sopra esposti circa il comportamento dell'eliminazione dell'acido urico nell'avvelenamento da Ph si accordano con essa. L'aumento di acido urico si ha infatti, solo nel secondo stadio dell' avvelenamento quando il Ph avendo fatto degenerare in grasso il protoplasma di intere provincie cellulari comincia ad attaccare i nuclei, i quali, fino a quel momento colorabili, si intorbidano e scompaiono.

Così sta a tutt'oggi, che io mi sappia, il problema complesso dell'azione del fosforo sul ricambio delle sostanze albuminose.

Ed ora mi sia lecito osservare che se i dati di fatto sono stati tanto bene studiati in questi lavori, se da essi è venuta molta luce per spiegare le conseguenze delle gravi alterazioni di questo avvelenamento, a me non pare che si sia conosciuto in modo esauriente il meccanismo di azione di questo veleno sull'organismo. Sarebbe pertanto desiderabile che gli studi si proseguissero e soprattutto che fossero riuniti in un dottrinale unico i fatti che ho cercato per il mio meglio di esporre.

Dall' insieme degli studi fatti però, l' ipotesi che qui si tratti di un avvelenamento per acidi, mi sembra più delle altre confortata da prove. E siccome, secondo Münzer, quest'acido eccessivo verrebbe dai prodotti di decomposizione dell'albumina degli organi, profondamente attaccati nella loro compagine dal fosforo, si dovrebbe aspettare nei singoli casi una forte distruzione di albumina e quindi forte eliminazione di azoto. Ma dalle storie cliniche fino ad ora pubblicate non si possono trarre dati precisi in proposito: in alcune l'urina non è stata raccolta tutta, in altre mancano i dati del cibo ingerito. Solo una osservazione del Noorden ([13]) nell'atrofia acuta del fegato, che ha tanta rassomiglianza coll'avvelenamento da fosforo, mi pare degna di essere ricordata. Una malata eliminò nella notte dal 7 all'8 maggio 1891, coll'urina estratta col catetere, gm. 4. 656 di N. L'urina delle seguenti 24 ore, estratta pure col catetere, dette gm. 10. 14 di N: siccome la malata da più giorni non aveva preso cibo alcuno e all'ospedale ingerito solo poco liquido (?), si può ritenere questa cifra (10. 14) come molto superiore a quella che si ha nella inanizione non complicata ad intossicazione.

Nell'avvelenamento acuto da fosforo non v'è nessuna osservazione, perchè i dati del Münzer, che sono i più completi in proposito, mancano delle analisi dei cibi ingeriti e dell'N perduto con le feci e con i vomiti, e quindi non possono per nulla servire a stabilire lo stato del bilancio delle sostanze albuminose.

Recentemente il dott. Lo Monaco [14] studiò gli effetti, sul ricambio materiale, nell'avvelenamento lento per fosforo. Egli, in una serie di esperienze, mette gli animali in equilibrio di N, li mantiene a dieta costante e poi li avvelena con iniezioni di olio fosforato. In un'altra serie di ricerche tiene gli animali avvelenati digiuni con acqua o digiuni e assetati, e viene alle conclusioni che il fosforo aumenta sempre l'eliminazione di N, che questo aumento è più sensibile negli animali tenuti ad alimentazione costante, mentre negli animali digiuni e assetati il fosforo aumenta poco tale eliminazione e la sua azione è meno nociva. Certamente la spiegazione di questo diverso modo di azione si deve riferire allo stato del ricambio nei singoli individui.

Studi sul ricambio totale dell'N nell'avvelenamento acuto e nell'uomo non esistono fino ad ora, che io sappia. Mi è parso pertanto prezzo dell'opera non solo in appoggio o meno della teoria accettata dal Münzer, ma anche perchè credo che abbia un interesse in se stesso, di determinare il bilancio esatto dell'N nell'avvelenamento acuto da fosforo.

Nella discussione delle varie teorie sull'azione del fosforo sull'organismo abbiamo veduto come quella che tende a dimostrare che l'azione funesta di questo veleno è dovuta ad eccessiva formazione di composti acidi per distruzione abnorme di sostanze albuminose, è forse la più seducente. È di grande importanza quindi vedere come si comporta il bilancio azotato, se veramente grandi perdite di azoto si verifichino, e, dato che avvengano, studiare in che grado, come l'organismo nei casi non letali possa ad esse riparare ed in quale epoca, e cercare quindi di mettere in relazione il quadro clinico della malattia con lo stato del bilancio organico dell'infermo.

I casi studiati da me sono quattro. Uno gravissimo e terminato con la morte, il primo abbastanza grave, che però è terminato con la guarigione, gli altri due leggeri.

Il metodo adoperato per l'analisi dell'azoto nelle urine e feci è stato quello di Kieldal. Ciascuna cifra risulta dalla media di due analisi.

Le feci emesse durante il periodo di osservazione sono state ridotte a sostanza secca, previa aggiunta di acido solforico, e la cifra di azoto ottenuta su di questa è stata divisa per il numero dei giorni di osservazione.

Così pure ho fatto per i vomiti e per gli sputi.

Per analisi del vitto: nel primo caso avendo pure ogni giorno tenuto conto del peso di tutto ciò che il malato ingeriva, ho fatto le determinazioni dell'N in due soli giorni, essendo sicuro di non cadere in un grave errore riportando le medie delle cifre ottenute negli altri giorni; giacchè le percentuali dell'N nei singoli alimenti non possono variare di giorno in giorno di cifre troppo cospicue. Negli altri

casi però, per essere più esatto ancora, ho pregato la direzione della Clinica di prescrivere ai miei infermi giornalmente una razione doppia di ciascun cibo: di una di queste mi sono servito per l'analisi nel modo seguente:

Ho riunito, p. es., la carne ingerita in tutto il periodo di osservazione in una capsula con acqua solforica e a bagno maria ho atteso che divenisse secca. L'ho asciugata allora sopra un bagno a rena fino a secchezza completa, ottenuta la quale, l'ho pesata e triturata in un mortaio fino ad averne una polvere fina ed omogenea. Sopra di questa polvere ho fatto tre analisi col metodo di Kieldal, prendendone pochi grammi. Resta facile allora di riportare l'N trovato in ciascuna analisi a quello contenuto in tutta la polvere, e rispettivamente nella carne ingerita in tutto il periodo di osservazione, e poi in ciascun giorno.

Così credo di avere ottenuto di tutti i cibi ingeriti e delle materie emesse, dei dati molto esatti e da cui si potranno trarre delle conclusioni.

Ed ora vengo ai casi.

Caso I. — G. A., di 26 anni, sottufficiale di marina.

Il 18 gennaio 1897 tentò suicidarsi tagliandosi le vene ulnari e radiali di ambo gli arti a livello del carpo. Soccorso in tempo, fu tratto fuori di pericolo. Il 21, alle 6 pom., prese tre scatole di fiammiferi di legno e le pose a macerare in mezzo litro di acqua. Alle 9 pom. bevve la metà del liquido decantato e alle 11 pom. il resto insieme ad un zabajone. Durante la notte fu destato da forte dolore all'epigastrio; alle ore 7 e mezzo ant. del 22 fu preso da vomito. Trasportato all'ospedale gli fu somministrato dell'olio etereo di trementina e gli fu fatta una iniezione di apomorfina. Il 24, sera, cominciò a divenire itterico mentre soffriva di gravi dolori alla regione epatica. La stipsi divenne ostinata.

27 gennaio. — È fortemente itterico, giace supino, i movimenti sono lentissimi, la voce fioca, la memoria indebolita; forte dolore alla regione epatica, non ha avuto epistassi od enterorragie.

Terapia: clisteri di acqua saponata.

Vitto: latte.

Urina: $^{2200}/_{1013}$ pigmenti biliari, cristalli di leucina e tirosina.

28 gennaio. — Stato come sopra, feci cretacee.

Urina: $^{1500}/_{1012}$ poco sedimento fioccoso, pigmenti biliari positivi, albumina e zucchero negativo.

29 gennaio. — Prosegue lo stato di prostrazione grave, si lamenta di vedere avanti agli occhi scintille e mosche volanti, due scariche cretacee.

Gli si somministra del glucosio che non si ritrova nelle urine.

30 gennaio. — Ha avuto una epistassi leggera, le gengive sanguinano facilmente; urine lo stesso reperto con tracce di indacano.

2 febbraio. — Si nota quanto segue:

Individuo robusto, pelle e congiuntive fortemente itteriche, organi toracici normali, fegato aumentato di volume, l'altezza sua è alla mammillare di cent. 18. 5, alla mediana di 14. Il bordo è tagliente, la consistenza aumentata, la superficie liscia, non dolente. Milza aumentata di volume, all'ascellare media arriva alla VII costa, deborda un dito dall'arcata ipocondriaca, margine rotondo, superficie liscia, non dolente, non molto dura.

Nei primi giorni che ho avûto sott'occhio questo malato, occupato nell'ordinamento di questo lavoro che mi trovava impreparato, mi sono dovuto contentare di quelle poche analisi che ho sopra notato. L'osservazione sistematica di esso si è fatta per 13 giorni, dal 2 febbraio sera (12 giorni dopo l'ingestione del fosforo) fino al 14.

In questo tempo le condizioni sue sono andate man mano migliorando fino alla guarigione completa. Fino al giorno 7 le feci sono state scolorate, hanno ripreso poi il colore e la consistenza normale. Il giorno 8 l'esame del fegato e della milza fecero costatare una diminuzione di circa un centimetro da quella descritta: il giorno 11 rientrarono nei confini normali. La temperatura si è mantenuta fra i 36°.2 e i 37°. Il polso fra i 62 e i 72. Gli atti respiratori fra i 18 e i 26. Il peso dell'infermo è andato aumentando così:

il 3 febbraio . . . . kg. 57.700
il 6 » . . . . » 58.500
il 9 » . . . . » 59
il 12 « . . . . » 59.200

Il vitto ha consistito sempre in pane, latte, minestra, uova e carne.

Seguono le analisi dell'N ingerito, emesso, ed il bilancio.

Caso N. 1.

AZOTO INGERITO. *Tabella I.*

DATA		Pane	Arrosto	Lesso	Minestra	Latte	Uova	Vino	N ingerito
2 Febb	Gr.	380	50	—	—	cc. 1000	N. 2	—	
	N	3. 834	1 947	—	—	5. 690	0. 916	—	12. 388
3 Febb.	Gr.	570	140	—	—	cc. 1500	N. 3	—	
	N	5. 751	5. 451	—	—	8. 535	1. 375	—	23. 251
4 Febb.	Gr.	570	140	—	1050	cc. 2000	N. 4	—	
	N	5. 751	5. 451	—	4. 277	11. 380	1. 833	—	28. 693
5 Febb.	Gr.	540	150	—	1080	cc. 2000	N. 4	—	
	N	5. 449	5. 841	—	4. 277	11. 380	1. 833	—	28. 780
6 Febb	Gr.	560	145	—	1140	cc. 2000	N. 6	—	
	N	5. 650	5. 646	—	4. 514	11. 380	2. 750	—	29. 148
7 Febb.	Gr.	550	165	—	1040	cc. 2000	N. 6	—	
	N	5. 549	6. 425	—	4. 118	11. 380	2. 750	—	30. 224
8 Febb	Gr.	600	95	90	1040	cc. 2000	N. 6	—	
	N	6. 054	3. 717	3. 639	4. 118	11 380	2. 750	—	31. 642
9 Febb	Gr	635	—	155	1040	cc. 2000	N. 6	cc. 480	
	N	6. 407	—	6. 268	4. 118	11. 380	2. 750	0. 067	30. 991
10 Febb.	Gr.	645	—	160	1015	cc. 2000	N. 6	cc. 480	
	N	6. 508	—	6. 470	4. 019	11. 380	2. 750	0. 067	31. 196
11 Febb.	Gr	640	—	170	1015	cc. 1500	N. 7	cc. 480	
	N	6. 457	—	6. 874	4. 019	8. 535	3. 209	0. 067	29. 163
12 Febb	Gr.	660	—	185	1020	cc. 500	N. 8	cc. 480	
	N	6. 659	—	7. 481	4. 039	2. 845	3. 667	0. 067	24. 759
13 Febb.	Gr.	675		205	1060	cc. 500	N. 8	cc. 480	
	N	6. 810	—	8. 290	4. 197	2. 845	3. 667	0. 067	25. 878
14 Febb.	Gr.	425	—	90	490	cc. 500	N. 4	cc. 240	
	N	4. 288	—	3. 639	1. 940	2. 845	1. 883	0. 033	14. 571

Caso N. 1.

AZOTO EMESSO. *Tabella II.*

Data dal	Data al	URINE Quantità / Peso specifico	Colore, Reazione	N totale Gm.	Osservazioni	FECI
31 Genn. ore 5	1° Febb. ore 17	1925 / 1018	Rosso bruno Acida	17. 767	Pigmenti biliari Non albumina	N perduto gr. 12. 4076 al giorno gr. 2. 481
1 Febb. ore 17	3 Febb. ore 9	2425 / 1017	Giallo rosso Acida	24. 395		
3 Febb. ore 9	4 Febb. ore 9	1600 / 1020	Idem	20. 832	Traccie pig biliari Non albumina	
4 Febb. ore 9	5 Febb. ore 9	2045 / 1018	Idem	22. 822	Traccie pig. biliari Non albumina Non urobilina	
5 Febb. ore 9	6 Febb. ore 9	2300 / 1018	Idem	22. 011		
6 Febb. ore 9	7 Febb. ore 9	2700 / 1017	Idem	23. 625		
7 Febb. ore 9	8 Febb. ore 9	2360 / 1021	Idem	25. 771		
8 Febb. ore 9	9 Febb. ore 9	1700 / 1027	Giallo rosso Pallida	23. 426		N perduto gr. 16. 9465 al giorno gr. 2. 824
9 Febb. ore 9	10 Febb. ore 9	2300 / 1021	Giallo carico	25. 185		
10 Febb. ore 9	11 Febb. ore 9	2275 / 1018	Idem	19. 656		
11 Febb. ore 9	12 Febb. ore 9	2200 / 1018	Idem	21. 054		
12 Febb. ore 9	13 Febb. ore 9	2000 / 1020	Acida	21. 480		
13 Febb. ore 9	14 Febb. ore 9	2100 / 1023	Giallo scuro	25. 032		

Caso N. 1.

BILANCIO DELL'AZOTO *Tabella III.*

Data	Giorno della malattia	Entrata	Uscita			Bilancio	
			Urine	Feci	Totale		
1 Febb.	11°	—	17.767	—	—		—
2 »	12°	12.388	24.395	—	24.395	—	12.007
3 »	13°	23.251	20.832	2.481	23.313	—	0.062
4 »	14°	28.693	22.822	2.481	25.303	+	3.390
5 »	15°	28.780	22.011	2.481	24.492	+	4.298
6 »	16°	29.941	23.625	2.481	26.106	+	3.835
7 »	17°	30.223	25.771	2.481	28.252	+	1.971
8 »	18°	31.641	23.426	2.824	26.250	+	5.391
9 »	19°	30.991	25.185	2.824	28.009	+	2.982
10 »	20°	31.195	19.656	2.824	22.480	+	8.715
11 »	21°	29.163	21.054	2.824	23.878	+	5.285
12 »	22°	24.759	21.480	2.824	24.304	+	0.455
13 »	23°	25.878	25.032	2.824	27.856	—	1.978
14 »	24°	14.570	—	—	—		—

Questo caso è molto analogo ad uno studiato da MÜNZER [15] e perchè molto grave, e per la durata dell'ittero e per l'esito e per l'epoca in cui comincia l'osservazione. In quello di MÜNZER però si trovano cifre di azoto emesso con le urine molto minori di quelle trovate da me. Conviene ricordare però che là trattavasi di una donna di 16 anni e piccola, e che non si conoscono le cifre dell'N ingerito.

Nel mio caso la cifra dell'N eliminato con le urine supera sempre il normale. Però l' N introdotto è stato sempre maggiore, tranne nei primi due giorni di osservazione (dei quali il 1° non ha l'analisi completa) e nell'ultimo giorno. In questo caso quindi il bilancio è stato, si può dire, sempre a beneficio delle entrate e di quantità non trascurabili. Di conserva è andato naturalmente l'aumento del peso dell' ammalato. Anzi anche a controllo indiretto dell'esattezza delle mie analisi mi piace far qui un'osservazione. Si sa che ogni kilogramma di carne umana dà gm. 34 di N. Siccome, in tutto il periodo di osservazione, il nostro infermo ha avuto una ritenzione di gm. 34.5 circa di N, ci dovremmo aspettare un aumento di peso di kg. 1.200 circa. E infatti l'aumento di peso fu di kg. 1.500.

Caso II. — D'A. T., d'anni 22, da Licata, Girgenti.

La madre soffre di convulsioni isteriche. L'inferma fu mestruata a 12 anni e da quell'epoca va soggetta ad attacchi convulsivi che la sorprendono in seguito ad eccitazione psichica. In questi ultimi tempi gli attacchi si sono fatti più frequenti e vengono in seguito a cause più lievi.

Il 16 marzo 1897 assicura di aver sciolto 4 scatole di fiammiferi in una piccola quantità di ammoniaca e di aver bevuto il tutto. Notò forte senso di bruciore e stringimento alla gola che le impedì di parlare e le rese difficile il respiro. Cadde in uno stato di incoscienza e fu trasportata all'ospedale, ove le fu lavato lo stomaco.

Nulla si rileva all'esame somatico esterno. Organi toracici sani. Milza e stomaco nei limiti normali. Fegato nei limiti fisiologici come si ricava dalla percussione, perchè la palpazione è un po' dolente. Durante l'osservazione, l'inferma ha avuto due volte attacchi convulsivi terminati con la compressione alle ovaia. Si è lamentata nei primi giorni di dolori al ventre e alla regione del fegato che sono andati man mano diminuendo e dopo 3 giorni e mezzo di degenza in Clinica ha voluto tornarsene a casa. Il peso del corpo è aumentato: il 18 marzo kg. 54.300; il 21 kg. 54.800.

La temperatura ha oscillato fra i 36° e i 37°.5. Polso e respiro normali.

Seguono le analisi per il bilancio dell' N.

Caso N. 2.

Azoto ingerito. *Tabella I.*

Data		Pane	Arrosto	Minestra	Ristori	Latte	Brodo	N ingerito
17 Marzo	Gr.	—	—	—	—	cc. 1000	300	6.469
	N	—	—	—	—	5.960	0.509	
18 »	Gr.	—	—	—	1050	cc. 2500	—	16.343
	N	—	—	—	1.443	14.900	—	
19 »	Gr.	135	135	—	300	cc. 3000	—	23.695
	N	1.244	4.158	—	0.412	17.880	—	
20 »	Gr.	195	195	600	—	cc. 1800	—	20.148
	N	1.797	6.006	1.617	—	10.729	—	

Caso N. 2.

Azoto emesso. *Tabella II.*

Urine						Feci
Data dal	Data al	Quantità / peso specifico	Colore, Reazione	*N* totale Gr.	Osservazioni	
17 Marzo ore 17	18 Marzo ore 5	1170 / 1015	Giallo pallido Alcalina	4.029	Non albumina	N perduto gr. 3.034 al giorno gr. 1.011
18 Marzo ore 5	19 Marzo ore 9	2700 / 1015	Giallo pallido legger. alcalina	15.147	Grumi di sangue L'infer. è mestruata Albumina	
19 Marzo ore 9	20 Marzo ore 9	2700 / 1017	Giallo rosso Alcalina	19.899		
20 Marzo ore 9	21 Marzo ore 9	2000 / 1018	Rosso giallo Acida	19.593		

Caso N. 2.

Bilancio dell'Azoto. *Tabella III.*

Data	Giorno della malattia	Entrata	Uscita			Bilancio
			Urine	Feci	Totale	
17 Marzo	2°	6.469	4.029	»	4.029	+ 2.440
18 Marzo	3°	16.343	15 147	1.011	16.158	+ 0.185
19 Marzo	4°	23.695	19.899	1.011	20.910	+ 2.785
20 Marzo	5°	20.148	19.593	1.011	20.604	— 0.456

In questa inferma ci venne già, appena cadde sotto la nostra osservazione, il sospetto che il suo non fosse stato che una simulazione di avvelenamento. Cadde molte volte in contraddizione circa l'ora, la quantità e il modo con cui si avvelenò, e i sanitari che primi la curarono asserirono di non aver trovato le note caratteristiche nel vomito che le procurarono.

Le cifre dell'N eliminato non sono eccessivamente alte, si mantengono sempre inferiori a quello introdotto; il bilancio è quasi perfetto.

Caso III. — F. A., di 22 anni. Verso le 16 del giorno 16 aprile ingoiò un infuso di una scatola di fiammiferi di legno in acqua bollente, dopo avervi aggiunto mezza cucchiata di unguento che serviva alla sorella, sofferente di dolori reumatici, per applicazioni esterne. Dodici ore dopo, dolori al ventre, vomito splendente all'oscurità. Condotta all'ospedale le furono praticate le cure in uso, per le quali migliorò tanto che volle tornarsene a casa.

Persuasa ad entrare in Clinica fu qui accolta il 18 aprile e sottoposta ad osservazione.

Nei primi giorni di degenza non ebbe gravi disturbi, tranne qualche vomito di sostanze alimentari, talora striato di sangue, e dolori al ventre. Il polso piccolo e vuoto, nelle orine discreta quantità di albumina, non presenza di pigmenti biliari. Feci colorate. Il 20, un giorno prima della morte, le condizioni peggiorarono, i dolori al ventre divennero forti, i vomiti frequenti e in essi fu notata discreta quantità di sangue.

Il polso si fece sempre più debole e vuoto e alle ore 11 ant. del 31 si ebbe l'esito letale.

All'autopsia, eseguita dal prof. Marchiafava, si notò quanto segue:

Leggera colorazione itterica della congiuntiva.

Addome. — Peritoneo asciutto, intestino cieco un po' meteorico e aderente alla parete addominale, altezza del diaframma a destra al 3° spazio, a sinistra al 4°.

Torace. — Emorragie in corrispondenza del mediastino, nelle cavità pleuriche liquido sanguinolento. Polmone sinistro aderente nella parte superiore, destro libero. Punta del cuore al 5° spazio intercostale, pericardio con poco liquido.

Cuore. — Nei ventricoli grumi cruorosi, emorragie puntiformi nell'epicardio e nell'avventizia dei grossi vasi. Ventricolo destro: miocardio di spessore normale, flaccido, di colorito giallastro in tutto il suo spessore. Ventricolo sinistro di ampiezza normale, emorragie sottoendocardiche, miocardio flaccido, di colorito grigio-rossigno-giallastro, specie in corrispondenza della punta ove è rammollito (*fragmentatio cordis*).

Pleura destra. — Numerose emorragie sottosierose, ecchimosi, suggellazioni, infiltrazioni emorragiche.

Polmone sinistro. — Aereato con qualche emorragia puntiforme nel lobo inferiore non edematoso.

Polmone destro. — Idem.

Milza. — Nel sollevarla si produce una lacerazione dello stomaco le cui pareti presentano gastro-malacia cadaverica. Volume suo piccolo.

Reni. — Capsula facilmente distaccabile. Superficie grigio-rosea, in qualche punto giallastra, aumentata di volume. La sostanza corticale giallo-rosea è aumentata di volume; glomeruli visibili. La colorazione giallastra è in corrispondenza dei tubuli contorti, in corrispondenza dei tubuli retti si ha colorazione rossigna. La sostanza delle piramidi è di color rosso intenso (nefrite acuta tossica).

Fegato. — Non diminuito di volume, superficie liscia; nell'estremità del lobo sinistro emorragie sottosierose e iperemia della sierosa. Il fegato al taglio presenta una colorazione giallo-zafferano; i lobuli sono poco distinti; pare che la colorazione gialla prevalga alla periferia dei lobuli (infiltrazione e degenerazione grassa delle cellule epatiche).

Intestino. — Mucosa rosso-scura senza alterazioni; pancreas di aspetto normale.

Organi sessuali. — Endometrite emorragica tossica (utero verginale).

Ho voluto riportare con un po' di cura il reperto anatomico perchè credo che un caso così tipico di alterazioni in seguito ad avvelenamento per fosforo non sia tanto frequente, e perchè i dati delle analisi acquistano per esso maggior valore.

Lo studio di questa inferma si è fatto dalle 6 pom. del 18 alle 9 pom. del 21. Due ore dopo avvenne la morte. Voglio far notare che, per le condizioni sue gravi, nelle ultime ore andò perduto un po' di vomito, e che all'autopsia si trovò la vescica contenente un po' di urina. Tutto ciò, lungi dal cambiare le conclusioni che da questo caso si possono trarre, le avvalora di più.

Seguono le tabelle delle analisi.

Caso N. 3.

AZOTO INGERITO. *Tabella I.*

DATA		Ristoro	Brodo	Latte	Caffè e latte	N ingerito
18 Aprile	Gr.	—	—	cc. 1000	—	
	N	—	—	5.579	—	5.579
19 »	Gr.	800	—	—	500	
	N	2.048	—	—	1.930	3.978
20 »	Gr.	—	900	—	500	
	N	—	0.858	—	1.930	2.788

Caso N. 3.

AZOTO EMESSO. *Tabella II.*

Data dal	Data al	Quantità / Peso specifico	Colore, Reazione	N totale Gr.	Osservazioni	Feci Vomito e Sputi
18 Aprile ore 18	19 Aprile ore 9	1200 / 1025	Giallo-oro Acida	11.100	Albumina - Leucina Tirosina	N perduto gr. 2.182 al giorno gr. 1.091
19 Aprile ore 9	20 Aprile ore 9	1800 / 1016	Giallo-rosso Acida	10.530	Albumina $^1/_4$ $^0/_{00}$	
20 Aprile ore 9	21 Aprile ore 9	1250 / 1018	Giallo-verdastro	7.275	Albumina. Traccie pig biliari. Nel sedimento cilindri jalini	

Caso N. 3.

BILANCIO DELL' AZOTO *Tabella III.*

DATA	Giorno della malattia	Entrata	USCITA Urine	USCITA Feci, Vomito e sputi	USCITA Totale	Bilancio
18 Aprile	2°	5.579	11.100	—	11.100	— 5.521
19 »	3°	3.918	10.530	1.091	11.621	— 7.643
20 »	4°	2.788	7.225	1.091	8.316	— 5.528

Questo caso gravissimo e terminato fatalmente con la morte, è certo il più importante di queste ricerche, sia perchè il reperto dell'autopsia non lascia dubbio sulla natura e intensità dell'avvelenamento, sia per il comportamento dell' N.

Questo fin dal secondo giorno di malattia, preso assolutamente, ha una cifra minore del normale; ma essa è assai maggiore di quella dell' N ingerito, cosicchè l'azoturia si deve ritenere avvenuta anche in questo caso, e dovuta certamente ad una forte e rapida decomposizione dell'albumina del corpo.

Caso IV. — V. V. di 23 anni, Tolfa. Il 26 aprile sera, mise in infusione a freddo circa sessanta cerini e ve li lasciò per sei minuti. Alle otto di sera bevve la soluzione. Ebbe senso di forte calore in tutto il corpo, cosicchè dovette ricorrere ad una farmacia, ove gli fu data una medicina che non sa precisare, e fu mandato all'ospedale di Sant'Antonio mezz'ora dopo l'ingestione. Gli fu somministrato un emetico e fatta una lavanda gastrica col permanganato di potassio. In seguito gli fu data della trementina che gli procurò altri vomiti fino alle 2 ant. del 27. La mattina si sentiva bene; si alzò, venne alla Clinica.

Non è itterico neppure nelle congiuntive. L'addome è meteorico, l'epigastrio dolente; il fegato in alto conserva i limiti normali, in basso deborda leggermente dalla arcata ipocondriaca e si palpa nelle profonde ispirazioni. Superficie liscia, consistenza non aumentata, non dolente. Milza normale.

L'osservazione ha durato tre giorni; gli è stata somministrata un po' di trementina, ha avuto una volta sola dolori all'epigastrio. La temperatura ha oscillato fra i 36°.5 e i 36°. Il polso fra i 46° e i 52°. Il respiro fra i 20 e i 22. Il peso del corpo era il 29 di kg. 53.600.

Seguono le analisi del vitto, urine, feci, e il bilancio dell'N.

Caso N. 4.

Azoto ingerito. *Tabella I.*

Data		Carne	Pane	Ristoro	Semolino	Uova	Maritozzo	Latte	Vino	N ingerito
27 Aprile	Gr.	—	—	430	—	—	—	c.c. 500	—	3.512
	N	—	—	0.787	—	—	—	2 725	—	
28 Aprile	Gr.	—	100	430	925	N. 4	—	c.c. 1000	—	10.065
	N	—	0.639	0.787	1.356	1.833	—	5.450	—	
29 Aprile	Gr.	—	445	325	930	N. 4	55	c.c. 1000	—	12.437
	N	—	2.843	1.595	1.364	1.833	0.351	5.450	—	
30 Aprile	Gr.	140	515	—	610	N. 4	—	c.c. 1000	300	13.244
	N	1.737	3.291	—	0.895	1.833	—	5.450	0.042	

Caso N. 4.

Azoto emesso *Tabella II.*

Urine						Feci
Data dal	al	Quantità peso specifico	Colore, Reazione	N totale Gr.	Osservazioni	
27 Aprile ore 18	29 Aprile ore 9	1500 / 1025	Giallo rosso Acida	17.715	Non albumina	N perduto gr. 5.129 al giorno gr. 1.709
29 Aprile ore 9	30 Aprile ore 9	1750 / 1024	Giallo oro Acida	16.065		
30 Aprile ore 9	1° Magg. ore 9	1050 / 1026	Acida	11.067	Non albumina	

Caso N. 4.

BILANCIO DELL'AZOTO. *Tabella III.*

DATA	Giorno della malattia	Entrata	USCITA			Bilancio
			Urine	Feci	Totale	
27 e 28 Aprile	1° e 2°	13.577	17.715	1.709	19.424	— 5.847
29 Aprile	3°	12.437	16.065	1.709	17.774	— 5.337
30 Aprile	4°	13.244	11.067	1.709	12.776	+ 0.468

Questo caso è lieve; però l'eliminazione dell' N in esso è stata nei primi due giorni di osservazione maggiore dell'azoto introdotto, cosicchè in questi vi è stato un *deficit* nel bilancio. La distruzione dell'albumina del corpo è anche in questo, come nel precedente caso, evidente. Il fosforo attaccava già la cellula del parenchima epatico? Forse; certamente in quei due primi giorni il fegato era un poco aumentato di volume e un po' dolente. Nell'ultimo giorno il bilancio diventa positivo.

Riassumo in una tabella grafica i risultati del bilancio dell'azoto dei quattro casi studiati. Dando così uno sguardo alle due curve dell'azoto emesso ed ingerito, si può a colpo d'occhio essere al corrente dello stato del bilancio nei singoli giorni di malattia. (V. grafica in fondo alla memoria).

La questione fino ad ora ragionevolmente sospettata che nell'avvelenamento da fosforo si avesse una forte decomposizione di albumina del corpo, rimane provata da queste ricerche direttamente.

Questa decomposizione ha luogo naturalmente subito dopo l'ingestione e si ritrova in due dei nostri casi sopra tre di quelli studiati immediatamente dopo l'avvelenamento (II, III e IV); manca in uno (II) il quale offre un bilancio perfetto. Ma in questo vi ha perfino il dubbio che l'avvelenamento non sia avvenuto e in ogni modo esso fu leggerissimo, perchè subito dopo la presunta ingestione di fosforo l'inferma fu soccorsa.

Questa forte decomposizione di albumina e consecutiva azoturia deve, nei casi non mortali, essere in seguito compensata; però fino ad ora non si conosceva come e quando l'organismo suppliva a queste perdite di azoto. Ora noi vediamo dallo studio del 1° caso che fino dal 3° giorno di osservazione (14° di malattia) accade un accumulo di azoto nell'organismo e in quantità notevole; in accordo col quale, come è da aspettarsi, sta l'aumento di peso. È opportuno notare subito come questa riparazione avvenga, mentre l'immagine clinica della malattia è ancora in fiore, quando cioè esiste ittero, feci scolorate, fegato grande, ecc.

Tanto più richiamo l'attenzione sopra questo punto e sulla utilità di calcolare l'N ingerito, di fare cioè il bilancio, inquantochè, essendo al giorno d'oggi l'ipotesi

più accettata appunto quella che ammette una forte decomposizione di albumina, guardando solamente le urine del 1° caso e vedendole cariche di azoto più del normale, si poteva credere o che l'infermo stesse ancora sotto l'influenza del fosforo a tanti giorni di distanza, o che il fosforo avesse indotto tali alterazioni nei suoi organi, e principalmente nel fegato, da mantenere tale stato abnorme nella decomposizione degli albuminoidi. Tanto più che, come ho detto, il quadro clinico della malattia era ancora spiccatissimo.

Se invece si fa il bilancio, questo ci dimostra come l'influenza, decompositrice di albumina, del fosforo fosse già cessata e l'organismo entrato in uno stato di riparazione. Se viceversa nel 3° caso non si fosse tenuto conto delle entrate, dalle sole cifre dell' N emesso con le urine si sarebbe creduto che una eccessiva quantità di albumina non si fosse decomposta, mentre è il caso più dimostrativo che fino ad ora conosca per la prova di tale alterazione del bilancio.

Quando cessi lo stadio di decomposizione dell'albumina e si inizi quello di riparazione, e quando questo alla sua volta finisca non è così facile stabilirlo e forse varia caso per caso. Stando ai miei, nel 4°, che però è leggero, al quarto giorno dall'avvelenamento sembrerebbe cessata la eccessiva decomposizione degli albuminoidi e iniziatosi lo stadio di riparazione. Vero è che l'osservazione non si è potuta protrarre, come avrebbe meritato, perchè l'infermo sentendosi bene volle uscire. Nel 1° caso, quello molto grave, studiato a malattia inoltrata, lo stadio di riparazione sembrò iniziarsi al 14° giorno, mentre al 13° si aveva ancora un deficit nel bilancio. Tale stadio sembra, stando alle mie tabelle, duri fino al 23° giorno, nel quale si ha ancora un altro piccolo deficit che rientra però in quelli che si possono avere normalmente. L'osservazione non si è potuta seguire oltre, ma dando uno sguardo complessivo alle cifre di differenza fra le entrate e le uscite, vediamo che esse si abbassano e tendono gradatamente verso l'equilibrio, il quale è presumibilmente raggiunto al 23° giorno.

Non è il caso di osservare sotto questo punto di vista il 2° malato perchè forse simulato. Il 3° è morto.

Probabilmente queste osservazioni sopra il comportamento dell'azoto potrebbero avere, secondo me, una importanza e significato prognostico. Poichè quando si inizia lo stadio di riparazione, questo è indice che l'influenza nociva del fosforo è cessata. Insisto però sulla necessità di stabilire un bilancio, anche non esattissimo, per le ragioni che ho detto sopra, perchè cioè non si pensi ad azoturia quando veramente l'azoto eliminato è minore di quello introdotto, e non si creda che azoturia non vi sia, quando la cifra dell' N emesso sembra bassa, mentre a paragone di quello entrato essa è molto alta. Inoltre perchè nel 1° caso si aveva lo stadio di riparazione mentre il fegato grande e dolente, l'ittero diffuso, la milza ingrandita, potevano indurre il clinico ad una prognosi infausta. Per gli usi clinici non occorre naturalmente, ciò che sarebbe impossibile, ricorrere ad

analisi chimicamente esatte, come queste istituite da me; ma credo che anche clinicamente non sarebbe impossibile di istituire un bilancio approssimativo fra l'azoto emesso con le urine sotto forma di urea (ricordo che l'N ureico costituisce la maggior parte dell'N totale e che quello perduto con le feci è pochissimo) e l'N introdotto con gli alimenti servendosi delle tabelle che si trovano su molti manuali.

Risulta dunque da queste ricerche:

Che l'ipotesi che nell'avvelenamento da fosforo venga decomposta una grande quantità di albumina del corpo, ipotesi dimostrata nell'avvelenamento cronico negli animali (Lo Monaco) ([14]), riceve una dimostrazione diretta nell'avvelenamento acuto e nell'uomo;

Che da questa, con tutta probabilità, derivano una quantità di prodotti di decomposizione, che danno un avvelenamento per acidi dell'organismo;

Che trascorso un certo tempo, quando l'esito non è letale, si inizia lo stato di riparazione anche prima che l'infermo possa dirsi clinicamente guarito;

Che istituendo perciò nei singoli casi un bilancio anche approssimativo delle sostanze azotate, si può avere un nuovo criterio per la prognosi di tale avvelenamento.

Sento l'obbligo di ringraziare il Direttore della Clinica medica, prof. Baccelli, che, con la sua consueta liberalità, mi concesse il permesso di studiare i casi clinici e di fare nel suo Laboratorio le analisi chimiche, le quali eseguii sotto la direzione del suo aiuto dott. G. Rem Picci, al quale pure mi sento profondamente obbligato.

Roma, 30 luglio 1897.

Bibliografia.

(1) Fraenkel, *Ein Beitrag zur Lehre von der acuten Phosphorvergiftung*. Berlin. klin Woch. 1878, pag. 265.

(2) Badt, *Kritische und klinische Beiträge zur Lehre von Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung*. Inaug. Dissert. Berlin, 1891.

(3) Münzer. Prager med. Woch., 1892, n. 34-35.

(4) Jaksck, *Zur acuten Phosporvergiftung*. Deut. med. Woch., n. 1, pag. 10.

(5) Schultzen e Riess, *Die acute Phosphorvergiftungudie acute Leberatrofie*. Charité Annalen, XV, I, 1869.

(6) Münzer. Lavoro citato.

(7) Harris e Tooth, *On the relation of microorganismus to pancreatic proteolytic digestion*. Journ. of phys, IX., 4, 1888.

(8) Kühne. *Heb. d. nächsten Spaltungsproducte der Eiweisskörper*, Zeitschr. f. Biol., XIX, p. 159, 1883.

(9) Hoppe Seyler, *Die physiol., Chemie*. Berlin 1881, pag. 987.

(10) Schultzen-Nencki, *Die Vorstufen des Harnstoffs im Thierorganismus*. Zeitschr. f. Biol., VIII, pag. 124, 1872.

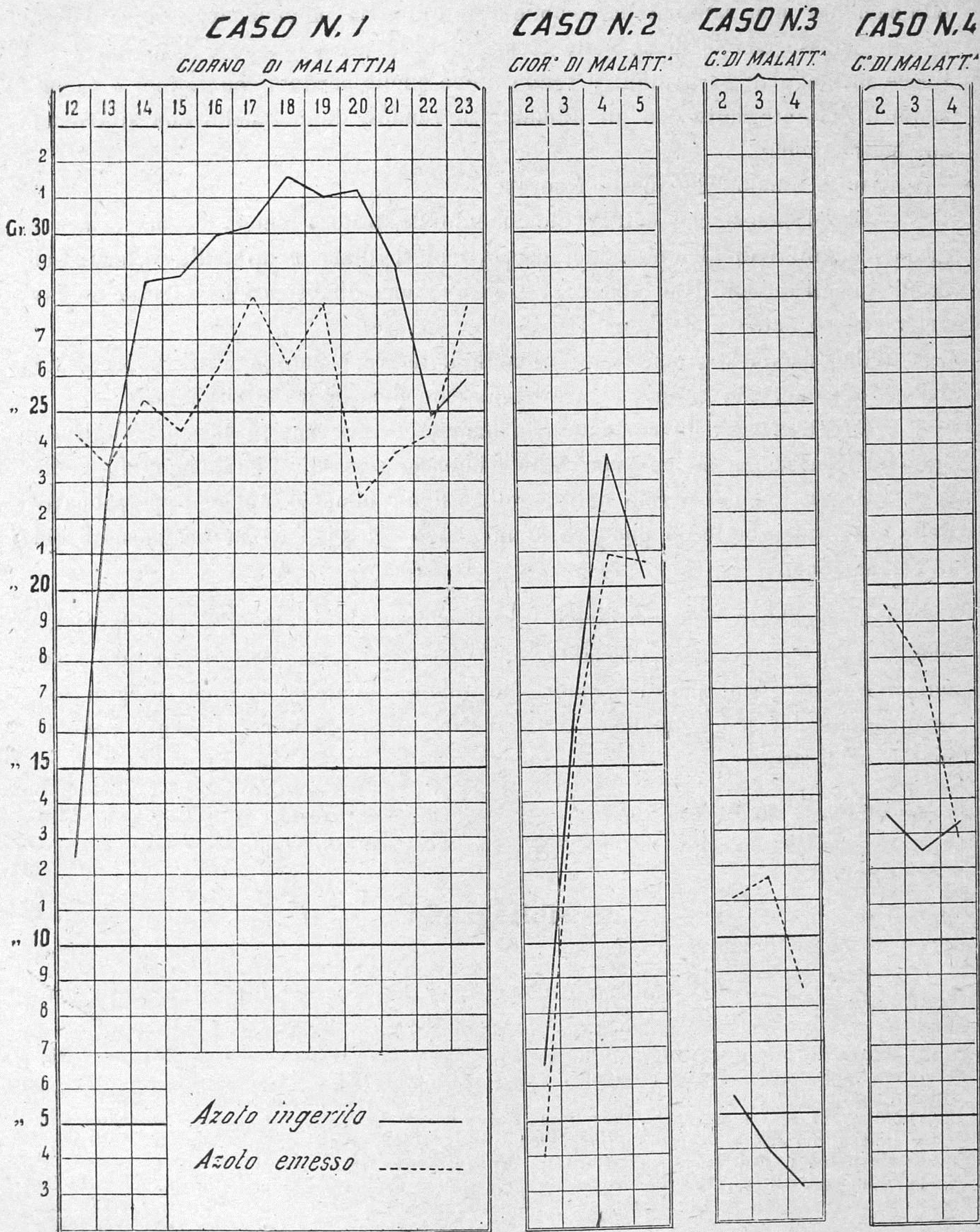
(11) Horbaczewscki, *Beitr. zur Kenntniss der Bildung der Harnsaüre u. der Xantinbasen*. Sitzber. Wien, Akad. d. W. Band C. Abth III, S. 13, 1891.

(12) Kühnau, *Experimentelle u. Klinische Untersuchungen über des Verhältniss der Harnsäureausscheidung zu r Leukocytoe*, Zeitschrift f. klin. Med., 1895, XXVIII, pag. 534.

(13) Noorden, *Patologia del ricambio*. Trad. dott. Ascoli, pag. 376.

(14) Lo Monaco, Arch. di Farmacologia e Terapeutica, vol. IV, fasc. 8.

(15) Münzer, l. c., Caso IV.



S. De Rossi: *Il ricambio dell'azoto nell'avvelenamento acuto da fosforo.*

II.

Clinica Medica Generale di Padova
diretta dal prof. **A. De-Giovanni**

RICERCHE INTORNO ALL' EZIOLOGIA DELLA CIRROSI EPATICA
in Padova e in Venezia

STUDI STATISTICI E INDAGINI

[**616.36**]

DEL

Dott. GIACINTO VIOLA, aiuto

Parte II.

Ricerca eziologica.

Brevemente, ecco ciò che risulta dalle ricerche statistiche esposte nella 1ª parte:

la cirrosi epatica è più del doppio frequente in *Venezia* che non in *Padova* durante l'ultimo sessennio: ma v' ha di più. In questa città la detta affezione si è andata facendo sempre più frequente negli ultimi anni, tanto da essere i casi di cirrosi più che raddoppiati nell'ultimo sessennio, in confronto del precedente. Laddove in Venezia il livello si mantiene costante dal 1890 in poi. Per ciò che riguarda gli anni precedenti, pei quali mi fu vietata l'esatta ricerca in causa della distruzione dell'archivio, i signori primari dott. Paganuzzi e Luzzatto, i quali dirigono le due sale maschili mediche di quell' ospedale, ebbero la cortesia di assicurarmi del medesimo fatto. E' lecito arguire che *Padova* tenda cogli anni pur troppo a porsi al medesimo livello della sua vicina, ma non è men chiaro che ne è per ora ancora assai distante, e ne fu per lo passato assai di più;

l'alcoolismo domina come fattore eziologico sulla grandissima maggioranza dei casi in entrambi i centri;

la ragione della predominanza della cirrosi in *Venezia* si rinviene quasi *esclusivamente* nella forma atrofica della cirrosi alcoolica. Nell'ultimo sessennio infatti, sopra un numero di infermi presso a poco eguale, l'ospedale di *Venezia* ricoverò 25 cirrotici sicuramente affetti dalla forma atrofica (al massimo 43), e *Padova* (al massimo 10) soltanto 5; nel penultimo sessennio si riscontrò in Padova *forse* un solo caso di cirrosi atrofica alcoolica (al massimo 4) (1);

(1) Un esatto calcolo, come ben s' intende, è impossibile in eausa dei casi di cirrosi mancanti di storie o di sufficienti dati registrati: sono appunto i casi *incerti* per eziologia e forma, che, sommati ai *certi*, costituiscono i numeri compresi nelle parentesi.

la forma clinica e la lesione anatomica di detta affezione, rivestono fino ad ora un carattere di maggior benignità in Padova, dove al letto dell' infermo è più frequente la cirrosi *ipertrofica* alcoolica, che non l'*atrofica,* e al tavolo anatomico l'atrofia del viscere e la sua deformazione sono sempre poco rilevanti. Invece l' *ipertrofica* rarissimamente si rinviene in *Venezia*, mentre le necroscopie spesseggiano certamente dei più tipici esemplari di gravi e avanzate atrofie del fegato;

finalmente sopra quasi un centinaio di osservazioni (95) sufficientemente corredate di dati eziologici, e delle quali fanno parte oltre che individui veneziani e padovani, anche altri provenienti dalle campagne e paesi circonvicini, risulta la percentuale di 77 individui sicuramente e notevolmente alcoolisti. Ancora, in moltissimi degli altri 25 *non è esclusa*, in causa della brevità della « storia clinica » la possibilità dell'alcoolismo.

Gli studi moderni hanno reso il capitolo della cirrosi epatica tra i più complessi La primitiva distinzione tra cirrosi atrofica di Laennec e cirrosi ipertrofica [biliare, resa necessaria dalle ricerche cliniche ed anatomiche di HAYEM (1), di CORNIL (2), di HANOT (3) e sperimentalmente giustificata da HEINR. MAYER (4), da WICKHAM LEGG (5) e specialmente dalla importante monografia di CHARCOT e GOMBAULT (6), ha subito di poi tante suddivisioni, e si è andata, colla scoperta di nuovi tipi di cirrosi, così complicando, che oggi quasi ogni autore adotta un sistema proprio di classificazione, entro cui cerca di inquadrare le numerose varietà delle « forme miste »: la cirrosi biliare con atrofia, la cirrosi portale con ittero, la cirrosi portale ipertrofica, ecc.

Non altrimenti è avvenuto della ricerca eziologica. Cirrosi atrofica di Laennec e cirrosi alcoolica furono per molto tempo ritenute denominazioni sinonime.

Ma col tempo, mentre delle cirrosi alcooliche entrò a far parte la forma ipertrofica semplice, dall'altro lato si vide che la forma atrofica poteva essere ingenerata da varie modalità di intossicamento, di cui l'alcoolico non era che un esempio.

Già BUDD aveva, com'è noto, introdotto gli eccessi del cibo tra le cause possibili di questa malattia. MORIS WALLEY, SEGERS illustrarono ancora questo concetto. BOUCHARD richiamò l'attenzione sulla ipertrofia epatica consecutiva alla dilatazione stomacale.

Ma HANOT et BOIX (7) ebbero il merito di avere con nettezza tracciato il quadro clinico ed anatomico della cirrosi per autointossicazione d'origine gastro-intestinale. Brillantemente BOIX (8) svolse questo concetto patogenetico nella sua tesi, fondandosi sul materiale clinico non solo, ma potendo portare a conforto delle sue vedute i fortunati risultati dello esperimento. Egli somministrò ai conigli gli acidi che possono formarsi durante le alterate digestioni nel canale gastro-intestinale: l'acido butirrico,

(1) HAYEM. Arch. d. Physiol. norm. et path, n. 1, p. 126, 1874. - REQUIM (*Pathol. méd.*, t. II, p. 749), TODD (Med. Times and Gaz. dec. pag. 571, 1857), P. OLIVIER (Union méd. XXV, 1871, p. 361), avevano già richiamata l'attenzione sulla forma ipertrofica.

(2) CORNIL. Arch. d. Physiol. n. et. p., n. 4 e 5, p. 265, 1874.

(3) HANOT. *Etude sur une forme de cyrrhose hypertrophique du foie.* Thèse Paris, 1876.

(4) HEINR MAYER. Med. Jahrbuch., p. 133, 1872.

(5) W. LEGG. citato da CHARCOT et. GOMBAULT.

(6) CHARCOT et GOMBAULT Arch. d. Physiol, p. 272, e 453, 1876.

(7) HANOT et BOIX: *D'une forme de cyrrhose non alcoolique.* Atti dell' XI Congr. med. intern., 1894, v. III, p. 386.

(8) BOIX EM.: *Le foie des dyspeptiques.* Thèse Paris, 1895.

l'acido valerianico, l'acido acetico, riuscendo con essi a riprodurre « un type pour ainsi dire parfait de cyrrhose atrophique de Laennec ». Entrarono inoltre a far parte dell'eziologia delle cirrosi le infezioni e le tossi-infezioni più svariate.

Siccome intanto si vide che sopra un gran numero di individui soggetti a simili agenti, solo pochissimi erano colpiti dalla cirrosi, il fattore « predisposizione » assunse grande importanza, e si cercò e si trovò la ragione prima della malattia del fegato, o in una debolezza acquisita dell'organo per malattia svoltasi anteriormente, o in una debolezza congenita, che Hanot (1) denominò « diatesi artritica », o in una malformazione, che De-Giovanni (2) denominò « ipermegalia epatica congenita ». Ognuna di queste cause *predisponenti* può, per l' intensità sua, assurgere talvolta all' importanza di *causa efficiente*, unica, e noi avremo le cirrosi, frequenti nella tenera età, men frequenti negli adulti cui nessuna *eziologia esterna* ha preparati, nè l'alcool, nè l'eccesso di alimento, nè la sifilide, nè la rachitide, ecc.

Tanto il campo dell' eziologia, come quello delle forme cliniche ed anatomiche si è dunque molto allargato per opera della patologia moderna. Ma per quanto contingente di osservazioni nuove sia stato apportato al capitolo delle cirrosi da questi studi, due osservazioni fondamentali mantengono il loro predominio di frequenza, e raccolgono sotto di loro la grande maggioranza dei casi : la forma atrofica della cirrosi, e l'alcoolismo cronico come sua causa immediata.

Egli potrebbe parere appena prezzo dell'opera l' insistere sopra un tale argomento, se Kabanoff, recentissimamente (3) in un lavoro che egli dice ispiratogli dalla scuola di medicina francese — la quale appunto dell'enorme importanza dell'alcoolismo nella produzione della cirrosi è stata sempre valida sostenitrice — non insistesse, sulla base di quattordici osservazioni, a negare alle bevande spiritose ogni importanza speciale, mettendole alla pari nel loro valore eziologico colla sifilide, col reumatismo, colla malaria, colle infezioni acute, col freddo umido, coi patemi d'animo ! In verità sono poche coteste quattordici osservazioni per una tesi cotanto ardita, mentre di fronte ad esse troppe di contrarie sono state accumulate da un falange di osservatori. Effettivamente da Ippocrate e Galeno dalla Scuola di Salerno, da Seneca, da Vesalio, da Morgagni a Murchison, a Frerichs, a Lanceraux, ad Hanot, in tutte le età, presso tutti i popoli, dai più diversi scrittori di cose mediche, da naturalisti, da letterati, da poeti, è stata segnalata la relazione tra alcoolismo e cirrosi : ovunque osservazioni su larga base sono state intraprese — valgano quelle di Förster (4), di Frerichs (5), di Bamberger (6), di Price (7), — questa, che dirò tradizionale nozione eziologica, ha avuto una conferma sempre.

Price rinvenne 142 casi di cirrosi epatica fra i casi di morte avvenuti nell'Ospedale Guy tra il 1875 e il 1883. In 72 di essi fu accertato l' abuso di alcool, in altri 8 o 9 era probabile, in 50 non era menzionato, in pochi casi si

(1) Hanot. *Considérations générales sur la Cyrrhose alcoolique.* Semaine méd., 29 apr. 1893.
(2) A. De Giovanni. *Della ipermegalia epatica congenita.* Bollettino scientifico, n. 1, marzo 1896.
(3) Kabanoff. *Quelques donnés sur la question de l'etiologie des cirrhoses,* etc. Archives générales de médecine, febbr.-marzo 1895.
(4) Förster. *Die Lebercirrhose nach pathol. Erfahr.* Inaug.-Dissert. Berlin 1863, e Handb. der path. Anat. II edizione, 1862.
(5) Frerichs. Die Leberkrankheiten.
(6) Bamberger. Wiener med. Woch. 1851 e Virchow's Handb. Bd. VI (Krank. d. chylopoët. Syst., 2 ediz , p. 510-527.
(7) Price. Guy's Hosp. Rep. XXVII (citato da Ewald, Eulenburg's Enciclop).

potè escludere: in 9 casi vi era la sifilide, tra questi in 5 era preceduto l'abuso dei liquori! Parecchi autori, tra i maggiori, si pronunciano a questo riguardo assai nettamente: valgano questi esempi.

« In ogni caso vi sono gli antecedenti di intemperanza, eccessi di spiritosi, e specialmente l'abitudine di bere senza diluire e a digiuno. È raro che la cirrosi derivi da altra causa ».

MURCHISON. *Maladies du foie* 1878.

L'abuso dei liquori per fermo è stato constatato quasi in $^2/_3$ di tutti i casi, e per questo la frequenza della malattia è in diretto rapporto col consumo di acquavite di un paese. Anche l'uso smodato di vini poderosi e di birra, ha, come è stato dimostrato, condotto alla degenerazione cirrotica del fegato ».

EWALD. *Cirrosi epatica*, Encicloped. di Eulenburg.

Sarebbe assai facile proseguire in simili citazioni. Ritorneremo sull'importanza dell'abuso dei liquori in particolare pei nostri paesi; frattanto voglio qui notare che non si comprende la necessità di negare l'importanza all'abuso degli alcoolici, quale potente fattore eziologico *determinante*, onde ammettere quella dell'ereditarietà *predisponente*, così caldamente sostenuta da KABANOFF.

A me pare che KUESSNER (1) metta l' argomento sotto la sua vera luce nelle seguenti parole:

« Che la cirrosi, non ostante l'enorme diffusione dello sregolato uso di acquavite, sia una malattia relativamente rara, che soltanto una parte relativamente piccola di bevitori ammali di detta malattia, ci costringe anche qui di bel nuovo ad ammettere che la disposizione abituale è molto diversa, ma non muta *assolutamente nulla* nella pratica stabilita sicuramente da centinaia e migliaia di osservazioni, che, cioè, almeno la parte preponderantemente maggiore dei cirrotici ripeta dall'alcool lo sviluppo dell'affezione. Questo principio è così sicuramente stabilito, che possiamo considerarlo come uno dei più solidi della intera eziologia medica ».

Ben a ragione certamente KABANOFF insiste sulla importanza della « predisposizione ». Chi non ne converrebbe ai giorni nostri?

Gli studi indirizzati ad indagare la natura di un tale fattore promettono anzi i frutti maggiori: essi mirano al vero nodo della questione, nè si può sperare di risolvere per altra via in modo definitivo il problema della patogenesi della cirrosi. Pochi hanno maggiormente lavorato in questo indirizzo e con miglior fortuna di DE GIOVANNI, sebbene KABANOFF mostri di non conoscerne i rimarchevoli risultati.

Perchè in un individuo il quale subisce la deleteria influenza delle bevande spiritose, della malaria, della sifilide, ecc., ecc., si determini l'insorgenza di una cirrosi, occorrono parecchie condizioni *di fatto* che DE GIOVANNI ha il merito di avere bene definito e interpretato. Il cirrotico è dotato nella gran maggioranza dei casi di un organismo facilmente proclive a manifestazioni di indole scrofolosa o tubercolare: tutti sappiamo con quale frequenza a questo morbo si associano la pleurite cronica, la tubercolosi polmonare, la tubercolosi miliare finale. Non ugualmente si ha l'abitudine di rilevare che spesso questi infermi soffersero in gioventù di catarri insistenti

(1) KUESSNER. *Della cirrosi epatica*. Conferenze Volkmann, n 140. Vallardi, 1881.

delle mucose respiratorie, di otiti, di malattie cutanee, di congiuntiviti, ecc. E simili manifestazioni linfatiche e scrofolose e anche nettamente tubercolari spesseggiano nelle loro famiglie. Se si avvicina tutto ciò, vien fatto di pensare che tra manifestazioni linfatiche e cirrosi epatica esista nell'intima natura loro una certa parentela. Sarebbevi in tali individui una generale morbidità del tessuto connettivo in tutte le sue varie strutture, le glandole linfatiche, il sistema vasale, i connettivi interstiziali, ecc., ecc. A questi concetti assai si avvicinano quelli che HANOT ha recentemente compendiati nella parola « artritismo ». Poichè egli così si esprime:

« D'après mes observations la cyrrhose se rencontre surtout chez les artrithiques, « et par artrithisme j'entends un état constitutionnel caractérisé, entre autres éléments « constitutifs, par une viciation ordinairement congénitale et héréditaire de la nutri- « tion du tissu conjonctif ed de ses dérivés, qui deviennent des tissus de moindre « résistence..... Au point de vue fonctionnel et anatomo-pathologique, l'artrithisme se « caractérise par la vulnérabilité plus grande du tissu conjonctif avec tendance à « l'hyperplasie, à la transformation fibreuse, à la retraction fibreuse » (1).

Questo autore pensa alla congenita anomalia di sviluppo di tutto il foglietto medio.

Ma tutto ciò non basta ancora per chiarire le cose. Effettivamente possono esistere tutte le più gravi manifestazioni della scrofolosi costituzionale, può l'individuo essere alcoolista o malarico, e tuttavia non determinarsi la cirrosi. Anzi, questa evenienza è più frequente assai dell'altra. In questi casi bisogna ammettere che la vulnerabilità congenita del tessuto connettivo non si estende a tutto il sistema nelle sue varie modalità di struttura. In altre parole, i connettivi che formano lo stroma di sostegno ai parenchimi, le avventizie dei vasi, ecc., si troverebbero in condizioni di sufficiente resistenza verso gli agenti tossici od infettivi, e la morbilità rimarrebbe confinata esclusivamente nel sistema linfatico propriamente detto. Questo concetto non deve parere inverosimile. La patologia offre esempi di localizzazioni morbose assai più dettagliate. Il sistema arterioso può essere colpito dalla sclerosi solamente nel territorio delle carotidi interne o in quello delle coronarie, o nel sistema delle dorsali midollari, come avviene in certe forme di sclerosi combinate, ecc., ecc. In somma il cirrotico è un individuo in generale inclinato alle manifestazioni morbose neoformative dei connettivi, e in particolare dei connettivi interstiziali della milza e del fegato. Tale è la più ovvia interpretazione del fatto morboso. Ora è assai interessante il domandarci: esistono *segni esterni* pei quali si faccia manifesta agli occhi del clinico questa particolare predisposizione del connettivo epatico, prima ancora che insorga il processo morboso ad accusarlo?

Certamente essi esistono.

L'organismo umano deve essere un tutto *esattamente proporzionato* perchè i vari organi quantitativamente possano concorrere colla loro attività all'armonico funzionamento dell' insieme, mantenendosi in tal modo anche un'equilibrata distribuzione delle forze idrauliche del circolo in tutti i territori dell'organismo. Ogni qualvolta,

(1) HANOT. *Considérations sur la cyrr. alcoolique.* Sem. méd., 29 avr. 1893. DE GIOVANNI svolse per la prima volta i suoi concetti all'Istituto Veneto di scienze ed arti. Atti del 1886-87, serie VI, t. V, pag. 565.

per una deviazione di sviluppo, un organo sugli altri sproporzionatamente eccede o difetta, determina la rottura di questo equilibrio. Allora l'eccesso o la deficienza di funzionamento, che è in rapporto col volume, porta per conseguenza gravi e svariati dissesti idraulici, che deleteriamente si ripercuotono sulla nutrizione e resistenza del medesimo. Cosicchè il viscere, anormalmente sviluppato, già per *natura sua* più debole, aggrava fatalmente da sè, per così dire, le sue condizioni. Siccome d'altra parte le cavità contenenti indicano, colla varia lunghezza dei loro diametri, la loro varia capacità non solo, ma anche il volume del contenuto, sarà possibile, già alla esterna ispezione, in quei visceri localizzare la speciale morbilità dell' individuo, dove per diametri una cavità sulle altre sproporzionatamente eccede o difetta.

Ora, è cosa certamente costante questa, che i cirrotici hanno l'addome straordinariamente sviluppato. Io non voglio con ciò alludere alla circonferenza addominale, la quale può essere enormemente cresciuta in causa del meteorismo e dell'ascite, ma alla eccessiva lunghezza della linea xifo-pubica in linea retta, sulla quale il processo morboso insorto nella età adulta non può avere esercitata alcuna influenza. Egli è davvero degno di nota, sebbene passi così inosservato, che il quadrante superiore dell' addome possa in questi infermi raggiungere da solo uno sviluppo in lunghezza uguale a quello che dovrebbe avere la totalità del ventre! Tutta la visceraglia addominale presenta adunque in questi individui un congenito eccesso di sviluppo, ma questa eccedenza è massima per il quadrante superiore dell'addome e per gli organi che lo occupano, il fegato e la milza in particolare.

Ecco dunque perchè dall'eccedenza della linea xifo-ombelicale si può dedurre una morbilità di questi due visceri, la quale, nel fatto concreto, consiste in una vulnerabilità speciale degli elementi connettivali.

Immaginiamo ora la circolazione venosa addominale in un cotal ventre, prima che insorga la cirrosi! Nell'ampio circuito delle radici della porta si raccoglie il sangue refluo dal voluminoso intestino, e filtrando attraverso ad un fegato eccezionalmente sviluppato, deve sboccare nella cava ascendente.

Già normalmente questo circolo si esercita in condizioni idrauliche difficili. Esso è non solo una deviazione della grande corrente, ma incontra per di più sul suo cammino un ostacolo nuovo: i capillari del fegato. La vis a tergo dei capillari arteriosi non si trapianta fin là; d'altra parte, la forza aspirante del cuore facilmente raccoglie dalla cava ascendente la libera onda del sangue, che dalle sovraepatiche gli perviene in vece attraverso alla resistenza del filtro glandulare. Si pensi ora questo circolo più del dovere ampio e repleto, si pensi all'anomala conformazione del fegato, che forse costituisce un ostacolo maggiore, e noi potremo facilmente rapresentarci l' insorgere di un generale ristagno, la dilatazione abituale di tutto il sistema, la perdita del tono muscolare delle pareti venose, le alterazioni varie della funzione vasomotrice, gli ingorghi epatici e le anomalie funzionali dell'organo, che tanto più spesso si ripetono, tanto più facilmente si mantengono.

I nodi emorroidali, tanto frequenti in questi infermi, sono la esterna manifestazione della turbata idraulica circolatoria addominale. Per sventura questi individui ripetono dell'eccessivo sviluppo degli organi ipocondriaci un inconscio bisogno di funzione eccessiva, e sono quindi trascinati fatalmente alle intemperanze del mangiare

e del bere. La lentezza o l'alterazione delle funzioni digestive, causate dalla stasi venosa, la stipsi ostinata, l'eccesso dell'alimento, che subisce nel lungo canale anomale decomposizioni, creano quei prodotti tossici di varia natura, che andranno a coadiuvare nella loro azione le bevande alcooliche, e tutte insieme eserciteranno con successo sul fegato, congenitamente disposto alla irritazione formativa, e dalle facili e frequenti iperemie passive convenientemente preparato, la loro deleteria influenza (1).

Queste, sommariamente, le originali osservazioni e vedute del professor De-Giovanni intorno alla patogenesi della cirrosi. Ma per quanto il concetto della predisposizione sia stato da lui svolto ampiamente, egli non ha mai disconosciuto all'alcool il suo valore, e, in generale, quello delle cause determinanti. In ogni suo scritto si potrà ampiamente trovare la conferma di ciò che io dico. Effettivamente, i due momenti eziologici si combinano in grado vario, nei vari individui, secondo le varie età. Ma bisogna tenerli bene presenti entrambi, per farsi un adeguato concetto delle cose.

Tornando al caso mio, ho voluto nettamente distinguere, e in particolare considerare fattori eziologici predisponenti e fattori determinanti nell' indagare la ragione della naturale differenza tra *Padova* e *Venezia* nella frequenza della cirrosi epatica.

Io mi sono prima di tutto domandato se in causa di ignote influenze di clima, di costumi o di razza non preponderasse per avventura nella popolazione di Venezia tale costituzione morfologica predisponente alle malattie di fegato che bastasse a darmi la spiegazione della particolare frequenza colà di questa malattia.

Ma le seguenti considerazioni mi resero dubbioso di risolvere per tale via il problema.

Quale diversità di razza possibile fra due città cotanto vicine, in continuo scambio di popolazione? Se una rilevabile influenza sul tipo veneto potesse subire la popolazione veneziana per effetto del contatto continuo colla folla di visitatori di ogni paese, appunto la varietà del tipo morfologico dovrebbe essere la conseguenza, non la predominanza di alcun tipo determinato. — Nè il *clima* diverso mi pareva invocabile. Poichè il cielo e l'altitudine si possono dire quasi i medesimi, quale ignota azione potrebbe dunque ascriversi alla laguna nel preparare il fegato alla cirrosi, determinando nella popolazione di Venezia un ereditario preponderante sviluppo di questo viscere?

Una discussione sopra un tal campo sarebbe oggi oziosa, per mancanza di qualsiasi dato in proposito. Io avrei voluto in vero procurarmelo eseguendo qualche centinaio di misurazioni sulle due popolazioni, ma il materiale ospitaliero non si prestava allo scopo — essendo ivi per effetto dei vari processi morbosi appunto già fatta la scelta dei tipi — nè altrove avrei potuto procurarmelo. Tuttavia, per quanto convinto seguace delle dottrine del mio maestro, io ben sentiva non essere qui il caso di invocarle, senza cadere nel pericolo di ipotesi troppo sottili e povere di probabilità. Il fatto poi che in uno stesso centro come *Padova*, senza che le condizioni di ambiente sieno certamente mutate, le cirrosi,

(1) A. De-Giovanni. *Sulla cirrosi epatica*, Istituto veneto, Atti. Serie VI, t. I, p. 22-28, 29-31,-32, 1882-83.
— *Sulla patologia del fegato*. Ibid. t. II, p. 397-405, 1883-1884.
— *Intorno alla patogenesi della cirrosi epatica*. Ibid. Serie VI, t. V, p. 561-72, 1886-87.
— *Commentari di clinica medica*. Vol. I, Padova.
— *La morfologia del corpo umano*. Milano, Treves.
— *Della cirrosi epatica dei fanciulli*. Rif medica, n. 151-52-53. Luglio 1892.
— *Ancora sulla cirrosi epatica dei bambini*. Ibid., n. 169. Luglio 1892.
— *Della ipermegalia epatica*. V. S.

prima rarissime, cominciano a spesseggiare sempre più, rende subito persuasi non poter risiedere nel tipo morfologico la ragione della frequenza della malattia.

Altri penserà invece alla influenza della infezione malarica, naturalmente associandola alla parola *laguna*.

La malaria entrava nella vecchia pat logia un po' dappertutto, come il sale nelle vivande: per contrario non v'è paese più di quelli nei quali l'infezione malarica domina appunto in modo grave, dove i medici sieno abituati ad invocarla men facilmente. Gli è che la giornaliera esperienza permette di dare un giusto valore alle cose. Per quanto riguarda la cirrosi malarica, essa è rara pur nei centri di infezione più notevoli: sopravviene in individui che dalle febbri palustri furono più e più volte assaliti, e gravemente, e non poterono liberarsene, e le portarono a lungo, mesi ed anni. Sopravviene durante ancora la infezione o quando questa fu spenta da poco; è sempre ipertrofica, e manca l'ascite, manca l'ittero, e per moltissimi caratteri il decorso clinico e la lesione anatomica si differenziano dalla cirrosi atrofica volgare. Marchiafava ha potuto, qual frutto di una giornaliera osservazione durata lunghi anni, e di una doppia esperienza clinica ed anatomica, delineare i caratteri particolari alla cirrosi malarica nettamente distinguendola dalla cirrosi ipertrofica biliare, e tanto più dalla forma laennecchiana. Egli esclude che l'inturgidire del fegato durante l'infezione malarica possa essere il primo stadio di una cirrosi volgare, in base ai criteri istologici e ai dati della esperienza clinica, esposti nelle sue lezioni di anatomia patologica e in importanti lavori dei suoi allievi, ai quali rimando il lettore (1).

Lanceraux (*Atlas d'anat. path.*, pag. 63) descrive la cirrosi malarica con caratteri che corrispondono appieno a quelli riconosciuti dalla scuola di Roma come propri di questa infezione. Invece osservatori non meno illuminati, come Laveran, Tommasi, Cantani, Cardarelli, annoverano la forma atrofica tra le conseguenze della febbre palustre. Ad ogni modo tutti concordano nella relativa scarsità di questa complicanza morbosa, e nella necessità di una grave e duratura infezione per determinarla.

Or bene le mie statistiche vertono sui nati e dimoranti in *Padova* e *Venezia:* è quindi bene di ricordare che e l'una e l'altra centro di infezione malarica non sono. Qualche caso sporadico mite qua e là è possibile, specialmente in occasione di qualche scavo del sottosuolo, si darà anche più frequente in *Venezia*, ma nulla di più grave. Dunque manca la ragione eziologica entro la cerchia di città. Certamente l'estuario è zona malarica, e una certa classe dei cittadini veneziani è costretta alla influenza di quella zona: pescatori, barcaiuoli, anche, mettiamo, gondolieri. Ma quanti di costoro entrano a far parte dei 54 cirrotici veneziani che figurano nel quadro IV?

Neppure uno! Invece troviamo la vera cirrosi malarica, per quanto è possibile arguirne dalle tabelle cubiculari, in un *tornitore* e in un *servo*. In entrambi la forma è ipertrofica, senza ascite, senza ittero, e vien curata col chinino: solo nel primo si rinvenne qualche cenno sulla eziologia: come e dove entrambi contraessero l'infezione, le cartelle ospitaliere non dicono.

Finalmente io posso qui citare la pubblicazione fatta dalla Direzione generale di statistica sulle *cause di morte*. I morti per febbri e cachessia malarica sono calcolati in entrambi i comuni di *Padova* e di *Venezia* col n. 5 (2).

Dopo ciò non si può più pensare alla malaria, come *causa diretta* della preponderanza della cirrosi in *Venezia*.

(1) Guarnieri. *Anatomia patologica del fegato nella malaria*, R. Accad. med. di Roma, 1889. — Bignami. *Anatomia patologica della perniciosa*, Ibid., 1889. — Bignami. *Sull'anatomia patologica dell'infezione malarica cronica*, Boll. della R. Accad. med. di Roma, 1893.

(2) *Cause di morte*. Statistica per l'anno 1895. Pubblicazione del Ministero di agricoltura, industria e commercio. Roma, tipografia Elzeviriana, 1897, tavola H.

Potrebbe adunque solo invocarsi come *causa indiretta*, qual preparatrice del fegato a subire l'azione dell'alcool o d'altro agente. Ognuno sa quanto sovente accada, nel raccogliere l'anamnesi di qualsiasi infermo, di veder ricordata qualche « febbre » sofferta più o meno addietro negli anni, la quale volentieri si inscrive nel novero delle malariche. Ora tal « febbre » sofferta dieci o trent'anni innanzi, sia pure anche grave, anche durata qualche mese, che possa aver *indebolito* il fegato di fronte all'alcool o ad altro agente, e facilitato lo stabilirsi della cirrosi 10-30 anni più tardi, è lecito pensarlo, e se si vuole fino a un certo punto probabile l'ammetterlo: ma l'infezione palustre scende allora per la sua importanza al livello di qualsiasi altra forma infettiva. Del resto, nel caso concreto, quante volte le cartelle di ospedale ricordano questa evenienza nei 54 cirrotici veneziani che compongono il quadro IV? Due volte (esclusi i due cirrotici da malaria pura).

Certamente le cartelle sono spesso molto trascurate, o troppo concise, o inesatte, o del tutto mancanti talvolta; certamente un siffatto calcolo sopra di esse è vestito di una grande incertezza, sebbene meno facilmente, nel registrare una rapida storia di ospedale, possa venir trascurato un cenno alla malaria, dove questa figuri di qualche entità nell'anamnesi e il malato sia un cirrotico: ma a che serve sottilizzare? A me pare piuttosto che questo risulti con sufficiente evidenza: « nella malaria non può rinvenirsi in alcun modo la ragione sufficiente della preponderanza della cirrosi in *Venezia* ».

Altri vorrà ricordare che le città porto di mare furono già altre volte segnalate come centri di maggiore percentuale di cirrosi epatiche. Ma appunto non il clima fu potuto invocare, ma solamente l'alcoolismo che vi domina solitamente in modo notevole.

Così che all'alcoolismo bisogna pur sempre fare ritorno! Siccome adunque si verifica questo fatto, che in *Venezia* è frequentissima la cirrosi atrofica di Laennec, mentre in *Padova* è stata fino a questi ultimi anni *quasi sconosciuta*, e la ragione di questa gran differenza fra i due centri non si può trovare in una diversa congenita predisposizione delle due popolazioni, nè nel clima, nè negli usi e costumi identici, nè nella malaria e tanto meno nella sifilide; e poichè le storie di questi ammalati nelle due città continuamente confermano l'abuso delle bevande spiritose, vediamo di studiare finalmente da vicino l'importanza di codesto fattore per eziologico, cercare di trarne qualche utile corollario alla risoluzione del problema.

Giunti a questo punto, a me pare che ci si imponga nettamente questo dilemma: o in *Venezia* il consumo degli alcoolici avviene in quantità assai superiore a quella di *Padova*, sia per parte di tutta la popolazione in generale, o solo di qualche classe speciale fortemente bevitrice, o la qualità delle bevande è differente e più nociva in *Venezia*.

Fra i 28 cirrotici veneziani che fanno parte del quadro IV e che sono sicuramente alcoolisti (cirrotici alcoolisti veneziani), 5 sono facchini, 2 falegnami, 2 muratori, 2 calzolai; finalmente se ne trova uno per ognuno di questi mestieri: scalpellino, biadaiuolo, tabaccaio, fornaio, pittore, spazzino, fabbro, tipografo, industriale, lattivendolo, studente, tappezziere, villico, pescivendolo, carrettiere, spezzapietre. Uno solo è senza indicazione di mestiere.

Le più diverse professioni sono dunque rappresentate, ma vi è una prevalenza di *facchini*. La cosa non è certamente priva di importanza. E' questa una classe della popolazione che dovunque è ordinariamente dedita al culto di Bacco. Però bisogna convenire che nel cercare la ragione della differenza fra le due città, il fatto rilevato potrebbe solo assumere un certo valore, qualora in *Padova* tal classe di lavoratori mancasse di dare il suo contributo di cirrotici. Se non che fra i 14 cirrotici *padovani*, sicuramente alcoolisti (quadro IV), noi rinve-

niamo per l'appunto *3 facchini*. Fatte le dovute proporzioni, sotto questo rapporto le due città paiono comportarsi in modo eguale, e questo solo può concludersene, che, se havvi in entrambi i centri un accenno alla preponderanza di una data classe della popolazione, questa riguarda precisamente coloro che sperando di trovarvi un sollievo alle aspre fatiche, si danno notoriamente all'abuso delle bevande spiritose.

Cosicchè il problema circoscrivendosi sempre più, è oramai ridotto a questo: « o in Venezia in generale si beve di più, o la qualità degli alcoolici che vi si consumano è più nociva ».

Nel quadro seguente sono esposte le quantità delle bevande alcooliche che si consumano rispettivamente in *Padova* e in *Venezia*. Esse rappresentano le *medie di consumo* calcolate su tutto il settennio 1890-96. Nella terza riga sono indicate le quantità *che si dovrebbero consumare in Venezia*, qualora vi si bevesse come in *Padova*, calcolate in base alle medie rispettive delle due popolazioni durante il medesimo settennio.

Queste ultime medie sono rappresentate dai numeri 55,531 e 166,755, che corrispondono alla così detta « popolazione di fatto » (1) rispettivamente in *Padova* e in *Venezia*.

MEDIE del consumo annuale delle bevande alcooliche in Padova e Venezia durante il settennio 1890-96.

		Vino e aceto in fusti	Vino in bottiglia	Acquavite — 59°	Acquavite + 59°	Acquavite in bottiglie	Birra
Padova		61404	30543	781. 45	750. 02	8001	3206. 03
Venezia		194978	60028	2316. 55	2248. 79	20669	10915. 79
Quantità che si dovrebbero consumare in Venezia proporzionatamente a Padova		184394	91715	2346. 62	2252. 27	24026	9627. 43
Proporzionat. a Padova in Venezia si consuma	in più	10584	—	—	—	—	1288. 36
	in meno	—	31687	30. 07	3. 48	3357	

Queste cifre medie calcolate sui dati estratti dai registri dell' « ufficio municipale di statistica sul dazio e consumo » offrono la massima garanzia, essendo i Comuni chiusi. La quantità di alcool che può venir sottratta alla alimentazione per scopo di riscaldamento o per scopi scientifici è trascurabile, e, del resto, come causa di errore, pesa su entrambi i centri. Quella adoperata per il confezionamento di mostarde e conserve, come quella usata a scopo terapeutico, non escono, come ben s'intende, dai confini dell'uso alimentare.

Certamente se si ha riguardo allo scarso numero di cirrotici — 15, 20, 25 all'anno — che pur nelle condizioni più gravi può fornire una popolazione di 166 mila abitanti; se si pensa che le bevande alcooliche, sebbene nella mag-

(1) La « popolazione di fatto » risulta dalla somma della « popolazione stabile » (i nati e dimoranti nella città) e della « popolazione mutabile ». Il calcolo di quest'ultima non può essere che approssimativo, quando vien fatto sui registri d'anagrafe dei rispettivi municipi, e non mediante l'operazione del censimento. Una parte della « popolazione mutabile » può venire calcolata abbastanza esattamente: i militari, gli studenti, i detenuti, il personale di custodia, le educande, le suore, ecc. Per gli altri immigrati, e per tutti gli emigrati in altri Comuni del regno od all'estero, cancellati dal registro della popolazione di fatto, il calcolo non può essere che approssimativo.

gior parte lo sieno, non sono poi di tutte le cirrosi la causa determinante; che in quelle nelle quali lo sono, relativamente piccole quantità di esse possono bastare a raggiungere l'effetto in organismi straordinariamente pronti a questa insorgenza morbosa, sulle cifre annuali delle bevande alcooliche consumate, che salgono a qualche centinaio di migliaia di ettolitri, nessuno potrà pensare che possa influire qualche diecina in più o in meno di tali individui bevitori e cirrotici!

Ma non bisogna scordare che un cirrotico alcoolista non rappresenta un solo bevitore, ma centinaia di bevitori, in mezzo ai quali uno solo è stato colpito dal morbo, mentre tanti e tanti altri o sfuggirono alle manifestazioni patologiche, o furono colpiti nell'apparecchio circolatorio, nel renale, nel sistema nervoso, sulle funzioni psichiche, ecc., ecc., e diedero agli ospedali, ai manicomi, alle prigioni quel vario ed imponente contingente che oggigiorno giustamente preoccupa la società.

Considerando le cose sotto questo punto di vista, essendo le cirrosi alcooliche come l'indice della gravità dell'alcoolismo in una data regione — ove fra due centri esista una molto notevole sproporzione nella frequenza di detta malattia, e se ne derivi una corrispondente sproporzione nella gravità dell'alcoolismo in generale, e questo si voglia ascrivere allo abuso quantitativo delle bevande — il fatto non potrà a meno di riflettersi in modo rimarchevole sulle cifre annuali di consumo. Egli è appunto per fare un uso modesto delle cifre che, considerando le lievi differenze nel consumo annuale degli alcoolici tra *Padova* e *Venezia*, quali risultano dal quadro XII, io non mi sento autorizzato a concludere per una notevolmente maggiore estensione dell'abuso delle bevande alcooliche in *Venezia*.

Effettivamente l'unica colonna del quadro che meriti di richiamare l'attenzione, è la prima, quella del *vino in fusti*. Però l'eccedenza dei 10 mila ettolitri per *Venezia* è in parte illusoria.

Infatti agli ettolitri di consumo attribuiti alle due popolazioni, sarebbe d'uopo sottrarre tutta quella quantità di vino che vien bevuto dai *forestieri* non calcolati nella « popolazione di fatto ».

Sotto questo punto di vista è da ricordare che *Venezia* è città quasi internazionale, e in ogni stagione dell'anno, attratti da tante meraviglie dell'arte e della natura, dai bagni, dalle esposizioni, vi affluiscono un numero certamente imponente di visitatori. Ora questo dato è quasi totalmente trascurabile in *Padova*, sulla quale viceversa viene calcolata tra la « popolazione di fatto » la classe studentesca, che è molto numerosa ma vi dimora in media solo 6-8 mesi dell'anno.

Sebbene convenga tenersi paghi a queste considerazioni di indole generale, senza poterle tradurre in calcolo, bisogna pur convenire che l'apparente slivello tra le due città, per ciò che riguarda il consumo del vino rimane forse ridotto a ben poca cosa. Ora se si riflette che, ad es., la cirrosi atrofica sta nell'ultimo settennio in *Padova* e in *Venezia* nella proporzione di 5 a 25 (o di 10 a 43!) e nel settennio precedente è stata di 1 a 4 in *Padova* contro una quantità presso a poco eguale alla precedente in *Venezia*, cercare la ragione di una simile differenza nell'abuso quantitativo delle bevande alcooliche, sarebbe attribuire ad una piccola causa effetti troppo grandi.

Egli è per questo, che, dopo avere, per eliminazione, sempre più circoscritto il campo della ricerca, dopo esclusi e il clima, e gli usi e costumi, e la maggior congenita tendenza ad ammalare, e la malaria, quali ragioni sufficienti dei fatti, dopo aver riconosciuto nell'alcoolismo, per così dire, la chiave del problema ed aver ultimamente esclusa la possibilità di risolverlo, invocando le bevande alcooliche come « quantità », non rimane che un'ultima ipotesi da esami-

nare. E poichè i fatti debbono trovare la loro spiegazione, o mi avverrà di ingenerare nel lettore la persuasione che tutto o quasi tutto dipenda dalle *varie qualità degli alcoolici* che si consumano nei due centri di popolazione, o converrà che io confessi vano ogni mio sforzo e mi tenga pago ad aver sgomberato la via a ricerche altrui più fortunate.

Dei 194,978 ettolitri di vino che si consumano in Venezia, media annuale calcolata sopra sette anni di consumo, 1537 sono di vino inferiore a 4° (vinello).

Fra i 61,067.37 ettolitri che si consumano in Padova, 1558 sono di vinello. Proporzionatamente a questa città, Venezia dovrebbe consumare di questo vino leggerissimo 3332 ettolitri di più, che invece vengano sostituiti con vino più alcoolizzato.

Da 4° in su le statistiche municipali di Venezia non fanno altra distinzione tra vini in fusto.

Invece a Padova da alcuni anni è invalso l'uso di suddividere il consumo in vini inferiori e vini superiori a 10°. La divisione è molto utile al nostro scopo poichè serve ottimamente a distinguere il consumo dei *vini locali quasi mai* superiori a 10° da quelli importati dalle provincie meridionali d'Italia *sempre* superiori a 10°.

L'importazione dei vini meridionali, quasi contemporanea nelle due città, ha incontrato in Padova assai minor favore, tanto che solo nel 1891 l'ufficio di statistica municipale si è indotto a fare la distinzione basata sul grado alcoolico.

Anno	Si consumò di vino inferiore a 10°		Si consumò di vino superiore a 10°	
1891	Ettolitri	55,345. 65	Ettolitri	1271. 35
1892	»	48,346. 74	»	10,191. 45
1893	»	53,011. 32	»	6588,97
1894	»	60,900. 51	»	4129. 23
1895	»	58,180. 33	»	4896. 86
1896	»	56,832. 70	»	5120. 32

Il maggior consumo del vino forte (meridionale o baccaro) coincide col diminuito consumo del vino inferiore a 10° (veneto), come chiaramente risulta per l'anno 1892. La ragione sta nella scarsità della produzione locale, che fa aumentare il prezzo dei vini veneti. Il fatto che non appena il prezzo di questi ridiscende, la popolazione abbandona in parte il meridionale, prova indirettamente che essa lo consuma forzatamente, per ragioni economiche. L'altro fatto, che il consumo del *baccaro* non ha alcuna tendenza ad aumentare, prova pure che la popolazione non vi si vuole abituare, cosicchè negli ultimi due anni il consumo del vino meridionale sta nella proporzione di 1 a 15 di vino veneto, e nello spazio di 5 anni sopra oltre 300 mila ettolitri di vino consumato, solo 26 mila erano di quello superiore a 10°, vale a dire di quello importato.

Cosicchè il vino importato, rappresentato, ripeto, quasi esclusivamente dal baccaro, ha dunque una importanza *molto secondaria* nell'alimentazione della popolazione padovana.

Di questo fatto io mi sono accertato anche interrogando durante sei mesi tutti i forti bevitori che ricoverano in ospedale, dimoranti in Padova e colpiti dalle più svariate forme morbose, conseguenti o no all'alcoolismo. Ho così facilmente raccolto 63 informazioni intorno alle qualità degli alcoolici preferite dai bevitori, che mi accontenterò di riassumere rapidamente.

Bevitori esclusivi di liquori non ne rinvenni; 17 individui abusavano solo di vino, e gli altri di liquori e di vini: fra questi, 11 abusavano assai più di liquori che di vini. Il vino preferito per sapore, *senza eccezione*, è il vino veneto.

Gli alcolisti cronici che ebbi ad interrogare vanno divisi in due categorie. Alla prima appartengono coloro i quali, o perchè esercitano una professione abbastanza lucrosa, o perchè sono senza famiglia, o perchè sono possessori di qualche cantina, o negozio di bevande spiritose, ecc., o perchè vi sono dentro come garzoni, possono abbandonarsi agli eccessi del bere, non preoccupati dalla questione economica. Appartengono costoro agl'individui che raccontano di ingoiare giornalmente 20 a 30 quinti di vino, mezzo litro e anche un litro intiero di grappa, e nelle frequenti occasioni « eccezionali » rincarano poi la dose.

Questi *veri bevitori* sono essenzialmente buon gustai, e tengono in disprezzo il *baccaro*, che loro turba le digestioni, riesce molto pesante, e dà alla testa, rapidamente ubriacandoli. Il consumo di questo vino si limita dunque ai periodi di strettezze finanziarie, e allora generalmente viene temperato mescolandolo con vini veneti e bevuto in assai minor quantità. La quasi totalità del baccaro è venduto invece alla classe più misera della città e non trova favore che pel suo prezzo inferiore, e tuttavia i venditori sono costretti a mescolarlo spesso coi vini locali per renderlo più accetto. Tra gli alcoolisti cronici ricoverati in ospedale, e che io ho avuto la opportunità di interrogare, meno di un terzo appartengono a questa classe, ma a bene investigare ci si persuade che « veri bevitori » non sono. Organismi da lunga pezza indeboliti da una nutrizione insufficiente, esausti da lavori superiori alle loro forze, cercano nell'alcool un fugace sollievo fisico e morale. Lo stomaco vuoto prepara loro una rapida ebbrezza, e facilissimamente raggiungono lo scopo.

Estremamente sensibili all'alcool, non sono mai grandi consumatori, mentre d'altra parte la miseria li costringe spesso all'astinenza. Su questi organismi degenerati, le bevande spiritose ingenerano relativamente presto le forme morbose più disparate.

In conclusione, la grande maggioranza di coloro che sono affetti dalle conseguenze dell'alcolismo, appartengono ai forti bevitori, e questa qualità non può andare disunita da una relativa larghezza economica. Ora il bevitore padovano, appena lo possa, anche a costo di limitarsi nella quantità delle bevande, abbandona il vino forte meridionale, di cui gli dispiace il sapore e al quale attribuisce esageratamente le più funeste influenze sull'organismo, e si abbandona fidente agli effetti del vino locale.

(Continua)

III.

Dott. COSTANZO ZENONI

DELLE ALTERAZIONI DEGENERATIVE DEGLI ERITROBLASTI
NELL'ANEMIA PERNICIOSA

con osservazioni

SUL SIGNIFICATO E SUI CARATTERI DEGLI ERITROBLASTI NEL SANGUE CIRCOLANTE IN CONDIZIONI NORMALI E PATOLOGICHE

(Continuazione e fine, vedi anno V-M., fasc. 3).

Dal complesso dei dati clinici-ematologici e di quelli anatomici ed istologici, non v' ha dubbio che nel caso da me descritto trattasi di vera anemia perniciosa. È noto che gravidanza e puerperio sono le condizioni che il più delle volte accompagnano lo sviluppo dell'anemia perniciosa progressiva nella donna (Valsuani, Gusserow, Graefe). Nel caso presente il quadro sindromico morboso è aggravato da complicanze, quali la nefrite, il parto prematuro e l'infezione puerperale. Le profonde alterazioni osservate nel sangue sono quindi in massima parte un riflesso delle condizioni patologiche dell'apparato sanguigno, ma in parte sono anche la risultante di questi vari momenti patologici. Come ammette von Recklinghausen l'essenza dell'anemia perniciosa consiste in un eccesso di distruzione e in uno scompiglio nella preparazione del sangue. La distruzione globulare infatti ci è dimostrata nel midollo specialmente, come pure nella milza e nel fegato, sia dalla presenza di numerose cellule globulifere e pigmentifere, sia dalla grande quantità di pigmento e da moltissimi eritrociti ed eritroblasti in degenerazione e da globuli bianchi alterati. Come condizione principale deglobulizzante del sangue, comune a tutte le gravi anemie, ha grande significato l'alterata composizione chimica e fisica del plasma sanguigno. Anzitutto le modificazioni stesse abituali nella composizione del sangue negli stati di gravidanza e puerperio sono già un momento predisponente all'emolisi. Inoltre, secondo la teoria moderna, più verosimile dell'origine tossica delle anemie cosidette idiopatiche o perniciose, è ammissibile l'esistenza in circolo di principî tossici di natura ignota, riferibili o a lesioni delle vie digerenti (aplasia, atrofia delle ghiandole intestinali, fermentazioni abnormi, enteriti, ulcerazioni, elmintiasi, ecc.) o a scomposizione dei tessuti.

Si propende oggi ad ammettere che l'anemia perniciosa progressiva è fondata su un'esagerata ematolisi del fegato (Hunter, Quincke), in conseguenza di un veleno che viene riassorbito dall'intestino. Queste sostanze tossiche alterando la composizione del plasma sanguigno agirebbero da emolitici, come altre sostanze,

quali tossine batteriche, pirodina, fenilidrazina (Heintz), toluilendiamina, parafenilendiamina, acido pirogallico, clorato di potassa, ecc. Non è inverosimile l'ipotesi di Gabbi, secondo cui l'esagerata emolisi dipenderebbe da speciali sostanze chimiche, le quali, oltre a diminuire la resistenza degli eritrociti, ecciterebbero le proprietà normali emolitiche degli organi, specialmente quelle della milza, del midollo, delle ghiandole linfatiche, del fegato. Nel midollo osseo d' anemia perniciosa infatti è caratteristico il prevalere di molto della funzione distruttrice su quella riparatrice del sangue, mediante una spiccata distruzione di eritroblasti ed eritrociti sia adulti che incompletamente evoluti, associata ad una degenerazione di globuli bianchi, mielociti e cellule giganti. Il parallelismo fra ematolisi ed emopoesi si presenta rotto. Ad aumentare la discrasia sanguigna concorrono nel nostro caso anche l'insufficienza della funzione renale a causa della nefrite, il trauma determinato dal parto e la setticemia puerperale.

Oltre alle qualità emolitiche insite nel siero sanguigno anemico esiste nel midollo delle ossa una patologica produzione e un'insufficiente sostituzione degli elementi morfologici del sangue, che vanno in gran copia distrutti, per cui vengono trasportati in circolo elementi abnormi incompletamente evoluti.

Se a produrre l'anemia perniciosa agiscano primariamente le alterazioni del siero o quelle del midollo delle ossa, oppure se entrambe le condizioni siano ad un tempo in giuoco, non è ancora ben risolto. Non è, d'altra parte, sufficientemente provato, come vorrebbero alcuni, che fra le diverse anemie esistano soltanto differenze di grado, e che debbasi considerare l'anemia perniciosa soltanto come uno stadio molto avanzato di anemia.

In questo senso parlerebbe la dimostrazione addotta da alcuni sperimentatori di anemie gravi, molto simili al tipo dell'anemia perniciosa dell'uomo, sperimentalmente ottenute mediante distruzione globulare negli animali (Mya, Battistini e Rovere, Scofone per l'anemia grave da pirodina). Ora è accertato che nel più dei casi l'anemia perniciosa è secondaria a pregresse malattie, come infezioni, sifilide, malaria, dispepsie, enteriti, entozoi [anchilostoma duodenale (Bozzolo, Perroncito), botriocefalo, carcinoma, ecc.], e si annoverano pure come cause la scarsa nutrizione, la cattiva aereazione, patemi, gravidanza, puerperio, ecc. Sta il fatto però che spesso vi ha sproporzione fra le cause e le gravi alterazioni del sangue (Birch-Hirschfeld). Inoltre, mentre alcuni considerano l'anemia perniciosa come una malattia a sè, nella cui eziologia può avere influenza qualche momento morboso (Biermer), altri invece tendono a stabilire un legame non interrotto fra tutti i tipi di anemie, di cui riconoscono soltanto gradi diversi: il tipo dell'anemia perniciosa rappresenterebbe lo stadio più avanzato. È ormai generalmente riconosciuta l'esistenza di condizioni anormali nella composizione del siero nell'anemia perniciosa (Ehrlich, Hayem, Quincke, Birch-Hirschfeld, Monti, Moracewska, e altri), e alcuni tendono a far dipendere da esse le alterazioni funzionali del midollo, incapace di sopperire alla grande deglobulizzazione del sangue.

Altri autori invece considerano principalmente le lesioni degli organi emopoetici, assegnandovi una parte importante, se non principale, nelle alterazioni dell'elemento morfologico del sangue, costanti nell'anemia perniciosa. Foà, quindi Cohnheim, Neumann, Orth, Litten, Salvioli, hanno da tempo richiamato l'attenzione dei patologi sull'aumento numerico dei globuli rossi nucleati e in via di scissione nei casi di anemia perniciosa progressiva.

Rindfleisch esprime l'ipotesi che abbia luogo un arresto degli eritroblasti nel midollo per un impedimento della loro metafasi in eritrociti; i gigantoblasti, cioè, s'incaricano di supplire la funzione degli eritrociti distrutti mediante la grossezza del loro citoplasma emoglobinico. Secondo H. F. Müller e Klejn, nella anemia maligna (idiopatica) ha luogo una neoformazione *sui generis* del midollo delle ossa, che dà origine a cellule giganti di origine embrionale. Per Ehrlich causa principale è una degenerazione megaloblastica del midollo (megaloblasti e megalociti nel sangue; cioè, secondo l'interpretazione che ne darebbe Pappenheim, l'emopoesi normale langue, ma però in compenso vengono formati per via diretta nel midollo elementi embrionali (protofiti) di breve esistenza e di foggia disadatta. Oppure si deve considerare l'anemia perniciosa come una malattia del midollo delle ossa, quando è totalmente paralizzata la sua funzione emopoetica e compaiono vicarianti gli organi, come la milza, già attivi nell'embrione (Foà e Salvioli, Bizzozero–Salvioli, Foà-Pellacani).

I modi diversi di considerare l'essenza dell'anemia perniciosa non sono che apparentemente discordi fra loro, perchè una lesione può influire scambievolmente sull'altra. Infatti il midollo può ammalare per influenza diretta dei tossici emolitici e per eccesso di funzione consecutiva alla deglobulizzazione, e l'alterata riparazione sanguigna produce a sua volta elementi incompiuti, anormali, epperò meno resistenti e più labili. D'altra parte, nelle vere forme di anemia perniciosa esistono nel midollo delle ossa alterazioni così gravi e permanenti, che s'impongono per sè sole assai più delle influenze emolitiche del siero, comuni anche ad altre anemie gravi; per cui l'esito della malattia è fatalmente letale.

Inoltre, secondo l'opinione di van der Stricht e di altri (1), le profonde alterazioni del midollo influirebbero sul sangue danneggiando la nutrizione degli elementi morfologici e modificando la composizione del siero anemico. Per cui, in conclusione, le alterazioni plasmatiche-midollari e quelle globulari rappresentano un circolo chiuso. Bisogna dunque considerare l'anemia perniciosa come una malattia dell'apparato emopoetico in base alle alterazioni istologiche del midollo e dei vicari emopoetici, perchè non è possibile spiegarne tutto il meccanismo riducendola ad una semplice anemia da distruzione globulare in base all'influenza

(1) I leucociti infatti avrebbero principalmente una funzione secretoria (Gabritschewsky, van der Stricht, Neusser, Kantack, Buchner, Crénot, Trambusti). Le granulazioni rappresenterebbero veri prodotti di secrezione. Dopo salassi invece prevale nei leucociti la riproduzione sulla secrezione (Trambusti).

emolitica del siero. I processi però si sommano in modo che le forme degenerative dei corpuscoli rossi da noi studiate in circolo, vanno poste ad un tempo alla dipendenza di varie cause. Si capisce cioè come elementi già lesi nell'origine, subiscano facilmente le influenze lesive dell'ambiente circolatorio alterato, e si mostrino inoltre meno resistenti ai metodi usuali di esame della tecnica ematologica. Va ricordato infine, nel caso presente, che tanto il maggior numero di eritroblasti, che le forme degenerative di essi si sono presentati specialmente poco tempo dopo avvenuto il parto e durante il decorso dell'infezione puerperale. Al che può forse valere la spiegazione che in conseguenza del trauma del parto (emorragia, diminuzione della pressione e della massa circolatoria) abbia potuto aver luogo una *poussée* di eritroblasti nel circolo sanguigno. Quanto alla setticemia è noto che si determina una leucitosi infiammatoria da infezione (influenze chemotassiche?) per alterazione tossica del plasma sanguigno.

D'altra parte le osservazioni di NEUMANN e TIMOFEIEWSKY tenderebbero a provare che l'intossicazione settica può richiamare nel sangue i globuli rossi nucleati del midollo; inoltre, secondo VAN DER VELDE e DENYS, i batterî sarebbero capaci di produrre una sostanza distruttrice (leucocidina) per la quale vengono profondamente alterati gli elementi del sangue nella loro struttura cellulare. TIMOFEIEWSKY infatti, riferendosi a un caso di anemia e setticemia in un uomo osservato da NEUMANN, in cui eravi associazione di globuli rossi nucleati nella milza con setticemia, ha praticato in cani e conigli iniezioni di dosi molto alte di liquido Naegeli putrefatto. Egli ha osservato che di pari passo ad una intensa leucoemia compaiono moltissimi globuli rossi nucleati, già dopo 5′-11′ dall'iniezione, con una percentuale massima dopo 2 ore, e il rapporto di essi rispetto ai leucociti osservati fu del 77 per cento, e talora ha superato fino 2-3-4 volte il numero dei leucociti! Dopo 12 ore, invece, si verificava considerevole diminuzione dei nucleati, mentre compariva una spiccata leucocitosi. Fra gli eritrociti nucleati e no, eranvi molte forme giganti e nane, alcune pallide, altre discromatofile, molti nuclei liberi, parecchi nuclei degenerati morti e molte figure di cariocinesi (fino al 7.7 per cento dei globuli rossi nucleati!) e di scissione diretta. Tali dati riescono stupefacenti perfino allo stesso sperimentatore, il quale non si perita pertanto di spiegare la comparsa dei pretesi globuli rossi nucleati come un indizio di un rapido aumento degli eritroblasti, perchè l'organismo ha bisogno di un pronto rinnovamento del contenuto in eritrociti. Ora, tale interpretazione urta contro tutte le nostre conoscenze intorno alla rigenerazione del sangue e non regge alla critica.

La quantità e la natura del liquido anzitutto che TIMOFEIEWSKY iniettava, era tale da alterare già di per sè fisicamente la concentrazione del sangue, modificandone tutti i caratteri morfologici. Succedeva nel sangue l'opposto che dopo il salasso, cioè non idremia, ma ispessimento, e quindi il numero dei globuli rossi appariva relativamente aumentato. Inoltre è noto che salassando un animale,

compaiono già dopo breve tempo alcuni eritroblasti in circolo (ZENONI), mentre occorrono sempre alcuni giorni oppure salassi ripetuti perchè essi abbondino nel midollo. Nelle esperienze di TIMOFEIEWSKY invece i primi eritroblasti comparivano in circolo con una rapidità quasi istantanea, già 16'-26' dopo che la prima goccia della sostanza settica era stata versata nella vena, mentre dopo 24 ore non trovavansi più che alcuni esemplari. I conteggi degli eritroblasti riferiti dall'autore mostrano però un comportamento perfettamente opposto a quello dei leucociti, il che lascia un primo dubbio che i primi possano essere stati scambiati con leucociti. A rafforzare tale supposizione concorre l'esistenza di caratteri degenerativi nelle forme descritte, le quali sembrano essere molto probabilmente manifestazione di prodotti artificiali di leucolisi e citolisi. Infatti trattavasi sempre di grande varietà di forma e di aspetto, di globuli più pallidi dei normali, di numerosi nuclei liberi e di pretesi eritroblasti con nuclei certamente degenerati o morti. Il protoplasma assumeva facilmente i colori nucleari; taluni elementi avevano una *nuance* di ematossilina o dubbia la colorazione acidofila (corrispondevano, cioè, agli eritroblasti di Löwit e Denys, alle cellule ialine secondarie). Le forme di cariocinesi osservate da Timofeiewsky non erano del tutto ben distinte, ma atipiche, confuse con forme patologiche (pseudomitosi), spesso con discromatofilia.

Da tutte queste considerazioni sembra emergere abbastanza chiaramente che nei fatti riferiti da TIMOFEIEWSKY trattasi soltanto di una falsa interpretazione data ad elementi del sangue alterati, i quali sono stati sottoposti ad alcune di quelle artificiali alterazioni che si producono in varie condizioni e che nelle esperienze di TIMOFEIEWSKY erano dovute alle profonde modificazioni del plasma sanguigno inquinato dal liquido iniettato (diffusione di emoglobina, plasmoschisi, cariolisi, ecc.).

Non diversamente anche nel nostro caso una parte delle alterazioni presentate dagli elementi morfologici del sangue durante l'infezione puerperale non si potrebbe escludere che fosse in rapporto con alterazioni plasmatiche dovute alla presenza di bacilli setticoemici e dei loro veleni emolitici nel siero.

Le forme degenerative però degli eritroblasti da me studiate, sia nei focolai emopoetici che nel sangue, presentano molti punti di raffronto con le cosidette forme di degenerazione fisiologica intraglobulare del nucleo degli eritrociti secondo ISRAËL e PAPPENHEIM, e con le forme di evoluzione dei corpuscoli rossi dei mammiferi, studiate da GIGLIO-TOS. Dobbiamo ritenere le forme di cariorexi e cariolisi da noi osservate negli eritroblasti in circolo come forme fisiologiche della scomparsa intracellulare del nucleo? In generale no, perchè esistevano, oltre allo scompiglio dell'emopoesi, delle condizioni così altamente patologiche che una metafasi fisiologica sarebbe impossibile ad ammettere sia in circolo che nei focolai emopoetici.

Non basta per altro intendere, come fanno RINDFLEISCH, GABRITSCHEWSKY,

Askanazy, che verosimilmente esistono nelle anemie gravi delle condizioni disturbanti la metafasi globulare se non si sottintende pure la scomparsa fisiologica endoglobulare del nucleo; perchè tra il fenomeno della snucleazione degli eritroblasti e quello patologico della distruzione nucleare esistono parecchi punti di somiglianza. Inoltre siccome degenerazione e rigenerazione degli eritrociti si accompagnano, sussiste bensì la riparazione sanguigna, ma essa è insufficiente perchè la distruzione globulare ha luogo in eccesso; sussiste pure contemporaneamente l'evoluzione globulare, ma non si compie regolarmente per le anormali condizioni. Onde è facile a comprendere come la metafasi stessa in diversi punti (midollo delle ossa, sangue circolante) e in diversi stadi debba assumere forme diverse di manifestazione, pur avvenendo la dissoluzione del nucleo dentro il globulo. Nel midollo le diverse forme di degenerazione nucleare riscontrate negli eritroblasti non possono venire riferite che parzialmente al fenomeno fisiologico della scomparsa del nucleo, che accompagna la metafasi degli eritroblasti in eritrociti, perchè esistono condizioni patologiche tali da disturbare il regolare processo della snucleazione, il quale non può svolgersi che in modo anormale.

Così pure gli eritrociti e gli eritroblasti con stroma sottile, granuloso, con ineguaglianza di distribuzione della sostanza emoglobinica, col nucleo in varie fasi di frammentazione, di dissoluzione e di metamorfosi parziale o totale, quantunque ricordino in parte le forme ammesse da Giglio-Tos nell'evoluzione dei corpuscoli rossi dei mammiferi, si devono ritenere senz'altro come forme patologiche di distruzione dei globuli rossi nucleati.

La presenza di granuli nel corpo globulare (sostanza emoglobigena di Giglio-Tos) potrebbe mettersi in una certa relazione col metodo di fissazione al sublimato, come succede per l'acido pirogallico.

Nondimeno Ehrlich parla di una degenerazione emoglobinemica negli eritrociti provocata non solo dalla fenilidrazina, come ha trovato Heintz, ma da diverse sostanze velenose del sangue (toluilendiamina, pirodina): compaiono cioè nell'interno dei globuli rossi delle piccole goccie di emoglobina. Similmente Israël e Pappenheim scoprirono granuli negli eritrociti di un embrione di topo di 14 giorni e quasi li ritennero come prodotti di degenerazione dell'emoglobina. Hayem e altri in gravi malattie, specialmente nell'anemia perniciosa, descrivono degli eritrociti granulosi, e Neumann in eritrociti simili accenna a granuli che egli crede frammenti di nucleo.

Riassumendo, le diverse alterazioni degenerative degli eritroblasti osservate in circolo ritraggono quindi la loro origine, sia da stadi diversi di evoluzione, sia da anormali processi di cariorexi e di cariolisi intraglobulare, e come manifestazioni di una disturbata metafasi compaiono la cromatolisi e le forme discromatofile. Non credo che la policromatofilia sia da considerare come qualche fatto a sè, di speciale significato; tanto meno poi come una reazione colorante (metacromasia) nel senso di Gabritschewsky. Essa non è che l'espressione

della diminuita resistenza degli eritroblasti alterati in stadi diversi di sviluppo, per cui anche lo stroma globulare diventa facilmente attaccabile dalle sostanze coloranti nucleari. Le vere forme discromatofile o policromatofile corrispondono quindi a forme cromatiche di necrobiosi o degenerazione in vita del nucleo degli eritroblasti mediante cromatolisi. Esse però non cessano d'essere effetto dell'anemia, in quanto che le anormali condizioni disturbano l'evoluzione regolare degli eritroblasti, nè cessano d'essere espressione di rigenerazione sanguigna essendo la loro origine legata al processo della perdita del nucleo, e rappresentando sempre forme giovani incompletamente e anormalmente evolute. Degenerazione e rigenerazione sono anche pel sangue due processi che procedono insieme; soltanto che la metafasi in diversi punti (midollo, sangue circolante) e in diversi stadi viene in varia guisa disturbata.

Le profonde alterazioni dunque studiate negli elementi del sangue in questo caso di anemia progressiva perniciosa, mentre appoggiano la teoria tossica e la distruzione globulare delle gravi anemie, dimostrano l'importanza grandissima delle lesioni del midollo osseo nella patologia dell'anemia. Le varie forme di eritroblasti e le loro alterazioni nucleari da noi riscontrate nel sangue non vanno considerate come forme fisiologiche di degenerazione intraglobulare del nucleo, nel senso di Israël e Pappenheim, perchè nel nostro caso esistono condizioni formatrici anormali, riparatrici insufficienti emopoetiche e discrasiche in alto grado patologiche; ma significano che allorquando queste condizioni sussistono, la metafasi assume forme diverse di manifestazione secondo la diversità dell'ambiente circolatorio in cui essa si compie, e secondo i diversi stadi in cui trovasi colpita dalle cause lesive.

Dalle mie osservazioni ematologiche sugli eritroblasti nel sangue circolante e particolarmente nell'anemia perniciosa si possono trarre queste conclusioni:

I. La comparsa degli eritroblasti nel sangue dell'adulto non ha sempre uno stesso significato. Può significare: ora una semplice penetrazione in circolo di eritroblasti preesistenti nel midollo delle ossa; ora una riproduzione degli eritrociti; ora una rigenerazione del tessuto emopoetico; ora invece è l'espressione di un accrescimento atipico di esso. In generale sembra che nei soggetti molto giovani, e, date certe condizioni, anche in alcuni mammiferi adulti, specialmente nella cavia, sia relativamente facile la comparsa in circolo di qualche raro eritroblasta.

II. Normalmente penetrano dal midollo delle ossa nel circolo sanguigno soltanto eritrociti anucleati, più o meno ricchi di emoglobina. Gli eritroblasti che vi giungono in condizioni transitorie di squilibrio circolatorio oppure in periodi di eccitata funzionalità del midollo, sono soltanto forme di grandezza normale (normoblasti), ricchi di emoglobina, con nucleo unico, regolare. Mai giungono nelle stesse condizioni quelle forme a nucleo assai piccolo o irregolare, frammentato o rigonfiato (picnosi, cariorexi, cariolisi, presenza di paranuclei o cro–

mosomi) che trovansi in parte già normalmente in ogni midollo delle ossa, ma che in stati di esagerata attività emopoetica, come pure in condizioni patologiche, vi abbondano e compaiono numerosi anche in circolo. Il comparire dei gigantoblasti accenna ad uno stato funzionale primitivo e rigenerativo del midollo delle ossa.

III. Gli eritroblasti normali (normoblasti) pervenuti in circolo rappresentano nell'adulto elementi midollari, accidentali, estranei, destinati non a compiere il loro completo sviluppo nel sangue circolante, ma a fissarsi preferibilmente nella milza. Essi cioè verrebbero trattenuti verosimilmente nella polpa splenica e in date condizioni opportune potrebbero trasformarsi in eritrociti, e talora costituirsi centro di focolai emopoetici, come è logico supporre che avvenga quando si ristabilisce l'emopoesi splenica in seguito a ripetuti salassi.

In dati casi i globuli rossi embrionali non verrebbero semplicemente depositati nella milza, come ammette Neumann, ma potrebbero subire un processo di moltiplicazione per scissione, come nella loro sede d'origine, nella guisa di elementi neoplastici portati lontano dal focolaio primitivo col torrente circolatorio.

IV. La metafasi degli eritroblasti in eritrociti ha luogo normalmente nel midollo delle ossa ed eccezionalmente negli organi emopoetici vicarianti. Riguardo agli eritroblasti circolanti il sangue non sembra essere altro che un veicolo per la maturazione e la moltiplicazione eterotopica dei medesimi: le figure di cariocinesi che in qualche caso si trovano in circolo proverrebbero come tali dai focolai emopoetici.

V. Fra le diverse opinioni addotte per spiegare il fenomeno della scomparsa del nucleo che accompagna l'evoluzione degli eritroblasti in eritrociti, ha maggiore fondamento quella della metafasi mediante dissoluzione intraglobulare del nucleo.

VI. La metafasi degli eritroblasti in eritrociti può assumere forme diverse di manifestazione secondo la diversità dell'ambiente in cui si compie e secondo i diversi stadi di sviluppo in cui si trova.

VII. Le influenze che modificano la composizione del plasma sanguigno e alterano il plasma globulare sono lesive anche pel nucleo degli eritroblasti. Le alterazioni che questo subisce sono tanto più spiccate quanto più gli elementi sono giovani, incompletamente evoluti e minore quindi la loro resistenza. Le differenze che esse presentano sono in rapporto con gli stadi di sviluppo in cui viene colpito il nucleo in dissoluzione.

VIII. L'evoluzione degli eritroblasti è atipica ed incompleta in stati patologici del tessuto emopoetico, come succede appunto nelle anemie croniche gravi, nelle neoplasie midollari, ecc. Tali elementi abnormi sono molto più soggetti ad alterazioni venendo trasportati dalla corrente sanguigna.

IX. Le forme degenerative degli eritroblasti in circolo comprendono sia processi di rarefazione nucleare (rigonfiamento, edematosi) con cromatorexi e

cromatolisi intranucleare; sia processi di cariorexi e cariolisi intraglobulari. Spesse volte queste due serie di alterazioni sono associate in uno stesso elemento in degenerazione.

X. La policromatofilia si osserva non solo in stati patologici del sangue, particolarmente nell'anemia perniciosa progressiva, ma può prodursi anche per modificazioni artificiali della resistenza e della tingibilità del plasma globulare.

XI. La policromatofilia patologica implica sempre tanto condizioni abnormi discrasiche del plasma sanguigno, che alterata metafasi globulare.

XII. Fra le alterazioni degenerative del nucleo degli eritroblasti nell'anemia perniciosa e le forme policromatofile risultano tali rapporti, per cui è ammissibile che esse possano essere un prodotto della cromatolisi che accompagna i processi di cariorexi e cariolisi patologica.

XIII. Policromatofilia, discromatofilia e metacromasia si possono considerare come gradi diversi di uno stesso processo degenerativo globulare, che comprende una forma cromatica di necrobiosi o degenerazione in vita del nucleo degli eritroblasti mediante cromatolisi.

XIV. Sulle gravi alterazioni istologiche proprie del sangue nell'anemia perniciosa ha grande importanza, più che il momento tossico deglobulizzante del siero, lo stato di rigenerazione regressiva (rispettivamente progressiva) del midollo delle ossa, caratterizzato da un pervertimento della metafasi globulare e da una grande distruzione di elementi fra cui moltissimi eritroblasti e molte forme di sviluppo degli eritrociti.

XV. Anemia perniciosa vera devonsi ritenere soltanto quelle gravi forme di anemia, in cui è inarrivabile la guarigione, e l'esito del morbo non smentisce la sua qualifica di perniciosità; in quanto che esistono non solo nel sangue, ma prevalentemente nel midollo delle ossa lesioni caratteristiche così profonde e progressive da fare ammettere l'assoluta impossibilità di qualsiasi riparazione da parte dell'organismo, e immancabile la conferma della diagnosi alla necroscopia.

Strassburg-Torino, 1896-97.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1-6. — Eritroblasti con ineguaglianza di distribuzione della cromatina nucleare. — 2. Paranuclei. — 3-4. Contorni irregolari del nucleo. — 5. Configurazione a rosetta del nucleo.

Fig. 7-10. — Eritroblasti con cromatorexi intranucleare e rarefazione del reticolo nucleare. — 9-10. Gigantoblasti.

Fig. 11-12. — Figure cariomitotiche degli eritroblasti.

Fig. 13. — Microblasti, b. con paranuclei.

Fig. 14-17. — Eritroblasti con rigonfiamento del nucleo e cromatolisi intranucleare.

Fig. 18-19. — Gigantoblasti con rarefazione del nucleo e discromatofilia.

Fig. 20-25. — Eritroblasti discromatofili con cariolisi. — 21. Sdoppiamento del nucleo. — 22. Gigantoblasta. — 25. Cromatolisi e metacromasia dello stroma globulare.

Fig. 26-29. — Cariorexi. — 26. Addensamento della cromatina alla periferia del nucleo per aumentata tensione intraglobulare.

Fig. 30-32. — Cromatorexi intraglobulare. — 31. Sdoppiamento ed edematosi del nucleo con distribuzione di granuli di cromatina alla periferia del globulo. — 32. Cariolisi con distribuzione a coroncina dei granuli liberi di cromatina.

Fig. 33-34. — Eritroblasti con edematosi e rarefazione del nucleo. — Aspetto *cribré* del nucleo con numerosi vacuoli.

Fig. 35-38. — Forme miste di cariolisi con cromatorexi e cromatolisi intra- ed extranucleare. — 36. Disposizione a coroncina della cromatina nucleare alla periferia dell'eritroblasta. — 37-38. Discromatofilia e metacromasia di un eritroblasta e di un eritrocita.

Fig. 39-41. — Esiti di cariorexi e cromatorexi totale intraglobulare in eritroblasti. — 40-41. Eritrociti policromatofili con minutissime granulazioni basofile.

Fig. 42-43. — Forme miste di cariorexi e cromatorexi totale con cromatolisi intraglobulare. — Eritrociti policromatofili.

Fig. 44. — Microblasti con forme di cariorexi e cariolisi.

Fig. 45. — Eritrociti pallidi discromatofili. — *a)* Saprofiti della setticemia puerperale.

Bibliografia.

AFANASSIEW, *Ueber den dritten Formbestandtheil des Blutes*. Deutsch. Archiv f. Medicin, XXXV Bd.

ARNHEIM, *Coagulationsnekrose und Kernschwund*. Virchow's Arch., CXX Bd, 1890.

ARNOLD, *Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks*. Virchow' s Archiv, CXL Bd., S 411.

— *Ueber die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen*. Virchow's Archiv, CXIV Bd, H 1, 1896.

— *Zur Morphol. und Biol. der rothen Blutkörper*. Münch med. Woch., n 18, 1896.

ASKANAZY, *Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anämie*. Zeitschr, f. klin. medicin, XXIII Bd, 1-2. Th., 1893.

— *Bothriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anämischen Blute* Zeitschr. f klin. Med., XXVII Bd., H. 5-6.

ASCOLI, *Studi sull' ematopoesi*. Accademia di medicina di Torino. Seduta 25 giugno 1897.

BARKER, *On the presence of iron in the granules of the eosinophile leucocytes*. Bulletin of the Johns Hopkin Hospital, Baltimore, 1894.

BASSI, *Due reperti istologici del sangue nell'anemia grave*. Gazzetta degli ospedali, n. 133, pag. 403, 1893.

BATTISTINI e SCOFONI, *Ricerche sperimentali sulla tossicità del sangue di animali profondamente anemici*. Accademia R. delle scienze di Torino 1896-97.

BATTISTINI e ROVERE, *Sull' anemia grave da pirodina*. Accademia di medicina di Torino, 1897.

BENARIO, *Ueber die sogenannten Lekuocytenschatten*. Deutsch. medicin. Wochenschr., n. 4, 1894.

BERGONZINI, Rivista delle scienze mediche. Anno VII

BIERMER, Correspondenzblatt für Schweizer. Aerzte II, n. 1, 1872.

BIONDI, *Experimentelle Untersuchungen ueber die Ablagerung von eisenhaltigen Pigment in den Organen in Folge von Haematolyse* Ziegler' s Beiträge, XVIII Bd.

BIRCH-HIRSCHFELD, *Ueber Anämien*. XI Congress f. innere Medicin Leipzig

BIZZOZERO, *Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa* Gazzetta medica lombarda, 1869.

— *Sul midollo delle ossa*. Morgagni, 1869.

— Moleschott' s Untersuchungen. XIII Bd., H. 2

— *Sur la structure de la moelle osseuse dans les oiseaux*. Arch. ital. de biologie, t. IX.

BIZZOZERO, *Nuove ricerche sulla struttura del midollo osseo negli uccelli*. Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino. Vol. XXV, disp. 3.

— Virchow' s Archiv, XCV, 1884.

TORRE, *Sulla produzione dei globuli rossi nelle varie classi dei vertebrati*. R. Accademia dei Lincei. Anno CCXXXI, 1883-84.

SALVIOLI, *Ricerche sperimentali sulla ematopoesi splenica*. Archivio delle scienze mediche. Vol. IV, n. 2.

BOTKIN, *Leukocytolyse*. Virchow Arch. CXLI Bd, 1895.

— *Zur Morphologie des Blutes u. der Lymphe*. Virchow s'Arch., Bd. CXLV H 2, 1896.

BOZZOLO, Atti del Congresso medico internazionale di Berlino, 1890.

BROWICZ. *Demonstration von Bewegungsphenomenen an rothen Blutkörperchen in schweren anaemischen Zustaende*. IX Congress f. innere Medicin, 1890.

CABOT, *The Myelocyte of Ehrlich*. Boston Journ, Jan. 2, 1896.

— *Pernicious Anaemia: a study of fifty cases*. Boston., med. and surg. Journ, Juli 30, August. 6, 1896.

COHNHEIM, Allgemeine Pathologie.

COHNHEIM, *Erkrankungen des Knochemnarks bei perniciöser Anaemie*. Virch. Arch., Bd. 68.

CORNIL, Archives de médecine expérimentale, 1897.

DAREMBERG, *Pouvoir destructeur du sérum sanguin pour les globules rouges*. C.-R. de la Société de Biologie, pag 719, 1891.

DENYS e VAN DER VELDE, La Cellule. Tome XI, fasc II, 1896.

EHRLICH u. LINDENTHAL, *Eigenthümlicher Blutbefund bei einem Fall von protrahirter Nitrobenzolvergiftung*. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXX, 1896

EHRLICH, *Anaemische Befunde. De-und Regeneration rothen Blutscheiben*. Verhandl. der Gesellsch. der Charité Aerzte zu Berlin, 1880.

— *Ueber Regeneration und Degeneration der rothen Blutkörperchen*. Berlin. klin. Wochenschrift, XVII, n. 28.

— *Ueber einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen ueber Regenerations Veraenderungen des Knochenmarkes*. Charité Annales, XIII, pag. 300, 1888.

— *Ueber scheere anaemische Zustaende*. XI Congress für innere Medicin Leipzig.

— *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie u. Klinik des Blutes*. 1891

EICHHORST, *Die progressive perniciöse Anaemie*. Leipzig, 1878.

ENGEL. *Blutbefund bei einem Kinde mit pseudoperniciöser Anaemie*. Virchow' s Archiv, CXXXV Bd.

— *Zur Genese u. Regeneration des Blutes*. Wiener med. Presse, n 51, 1894; Berliner klin. Wochenschr, n. 44, 1894.

EPSTEIN, *Blutfebunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarches* Zeitschr. f klin Med, XXX Bd., 1-2 H, 1896.

EWALD. Berlin. klin. Wochschrf, n 10, 1896

FLEMMING, *Zellsubstanz, Kern nnd Zelltheilung.* Leipzig, Vogel, 1882

— Archiv. f. mikr. Anatomie, XVI Bd.

FOÀ, *Studio sulla patologia del midollo delle ossa.* Bologna, 1872.

— *Nota sull' emopoesi* Arch. per le scienze mediche. Vol. V, n 21.

— *Beitrag zum Studium der Structur der rothen Blutkörperchen der Saeugethiere* Ziegler Beiträge, V Bd., 1899.

— *Sulla proliferazione cellulare.* Gazzetta medica di Torino, n. 26, 1894

SALVIOLI, *Sull' origine dei globuli rossi del sangue* Archivio per le scienze mediche. Volume IV, n. 1.

FREIBERG, Inaugural-Dissertation, 1893

FÜRBRINGER, XI Congress für innere Medicin Leipzig.

GABBI, *Ueber die normale Haematolyse mit besonderer Berücksichtigung der Haematolyse in der Milz.* Ziegler's Beiträge, XIV Bd, 3. H, 1893.

GABRITSCHEWSKY, *Klinische haematologische Notizen.* Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak., XXVIII Bd.

GEELMUYDEN, *Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Funktion desselben,* Virchow's Archiv, 1885, Bd. 105.

GÉZA DIEBALLA, *Ueber der Einfluss des Haemoglobingehalts und der Zahl der Blutkörperchen auf das spezifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen.* Deut. Arch f. klin. Med., Bd. 57, H. 3-4.

GIGLIO-TOS, *La struttura e l' evoluzione dei corpuscoli rossi del sangue nei vertebrati* Accademia R delle scienze di Torino. Anno 1896-97.

GLOCKNER. *Zur Casuistik der Anaemia splenica.* (Anaemia infantilis pseudoleucaemica). Münch. med. Abhandl, II Reihe, H. 11, München 1895.

GOLGI *Sulle alterazioni del midollo delle ossa,* Rivista clinica di Bologna, 1873, p. 238.

GRAEF, Inaug-Diss Halle, 1880.

GROHE. *Ueber das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Kraukheitsformen,* Berlin. klin. Woch., 1881, n. 4, und ibidem 1884, n 15.

GUMPRECHT, Congress f. innere Medicin Wiesbaden, avril 1896.

HAYEM, *Du Sang et de ses altérations pathologiques.* Paris, 1889.

HAMMERSCHLAG. *Blutpraeparate von Chlorosen.* Wiener med. Klub, 1894

M. HEIDENHAIN, *Neue Untersuchungen ueber die Centralkörper.* Arch f mikr. Anat, LXIII Bd., 1894.

HERMANN, *Ueber regressive Metamorphosen des Zellkerns.* Anat. Anz., III Jahrg., 1888.

HINDENBURG, *Zur Kenntniss der Organveraenderungen bei Leukaemie.* Arch. f. klin. Medicin, LIV Bd., H. 2-3.

HIRSCHFELD *Beitraege zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten,* Virch. Arch., Bd. 149, n. 1, 1897.

HUNTER, *Lectures on the physiology and pathology of. blood-destruction.* The Lancet, n 3614, 1892.

HUNTER. *The Pathology of pernicious Anaemia,* Brit. med. Journ, febr. 8, 1896.

ISRAEL U. PAPPENHEIM, *Ueber die Entkernung der Saeugethier Erytroblasten.* Virchow Archiv, CXLIII Bd., 3 H, 1896.

JANOWSKY. *Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. XXXVI Bd.

JOAKIM, *Die Funktion der Milz.* Dissert. Würzburg, 1886.

KLEBS, XI Congress f innere Medicin Leiprig.

KLEJN, *Die diagnostische Verwerthung der Leukocyto e.* Sammlung klinischer Vorträge, n. 87, 1893.

— *Beitrag zur Lehre ueber Anaemia maligna.* Virch. Jahresber, S. 278, 1893.

KLEIN ST. *Die Regenerationsfaehigkeit des Organismus bei den verschiedenen Varietaeten der Anaemie.* Ein Beitrag zur Kenntniss der perniciösen Anämie. Wien. med. Presse, n. 28, 1896.

VON KOSTANECKI, *Ueber Kerntheilung bei Riesenzellen.* Anatom. Hefte 1892

LAUDENBACHER. *Ueber die Betheiligung der Milz bei Blutbildung.* Centralbl f Physiol., n. 1, 1895.

LAVDOWSKY, *Blut und Jodsaeure und der sog. Chemotropismo.* Zeitschrift f. wiss. Mikr., X Bd, 1893.

LAZARUS Deutsch. med. Wochenschr. 4 Juni, 1896. Vereins. Berl., n. 17.

LIMBECK, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes Jena, 1896.

LINDEMANN, *Beitrag zur Haemosiderinreaction in der Leber.* Centrabl. f. allg Pathol. VIII Bd., n. 12, 1897.

LITTEN, XI Congress für innere Medicin. Leipzig.

LITTEN e ORTH. *Ueber Veraenderungen des Marks in Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhaeltnissen,* Berlin. klinische Woch., 1887, n. 51.

LOOS, *Ueber das Vorkommen kernhaltiger rothen Blutkörper bei Anaemie der Kinder.* Wiener klin Woch, 2, 1891.

LÖWIT, *Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkoerperchen,* ecc Akad. Wiss. zu Wien, 1882, Bd 92, pag 56.

LUZET, *Etude sur les anémies de la premier enfance et sur l' anémie infantile pseudoleucemique.* Paris, 1891.

MARAGLIANO e CASTELLINO, *Sulla necrobiosi lenta dei globuli rossi* Archivio italiano di clinica medica Puntata IV, 1891, e Zeitschr. f. klin, Med, XXI Bd, 1892.

MARTINOTTI e BARBACCI, *Ueber die Physiopathologie des Milzbrandes.* Forschritte der Medicin, 1891.

METCHNIKOFF, Pathologie comparée de l'inflammation 1892

— Annales Pasteur, n 1, 1894.

MYA, *L'ematopoesi splenica nella distruzione globulare da pirodina*. Accademia medica di Torino.

MONTI, *Ueber Veraenderungen der Blutdichte bei Kindern*. Wien med. Presse, 41,1894.

MORACEWSKA, *Blutveraenderungen bei Anaemien*. Virch. Arch. CXLIV, H. 1, 1896.

H. FR. MUELLER. *Leukaemie*. Arbeiten aus dem medicinischen klinischen Institut zu München

H. MUELLER, *Die pernicioese progressive Anaemie*. Zürich, 1877.

H. MÜLLER, *Ueber Mitosen an eosinophilen Zellen*. Arch. f. experim. Pathol, 1892.

NEUMANN, *Ueber pathologische Veraenderungen des Knochenmarks*. Vorl. Mitth Centralbl. f. d. med. Wiss, 1869, pag 292.

NEUMANN, *Kernhaltige Blutzellen bei Leukaemie und bei Neugeborenen*. Arch. der Heilkunde, XII, 1871

— *Ueber Blutregeneration u. Blutbildung*, Zeitschr. f. klin. Med. VII Bd. 1881.

— Zeitschr f. klin. Med., III Bd., 1881.

— *Haematologische Studien* Virchow Arch., CXLIII Bd., 2 H., 1896

PAPPENHEIM, *Die Bildung der roten Blutscheiben*. I-D. Berlin, 1895.

— *Ueber Entwickelung und Ausbildung der Erytroblasten*. Virchow's Archiv., CXLV Bd., H. 3, 1896.

PETRONE, *Ricerche sull'esistenza del nucleo nell'emazia adulta dei mammiferi*. Bollettino dell'Acc. Gioenia di scienze naturali in Catania, 1897.

PEREMESCHKO, Centralb. f. medic Wiss, XVII Jahrg. 1879.

PETRONE. *Sull'esistenza del nucleo nel globulo rosso adulto dei mammiferi* Atti della R. Accademia med. chir. di Napoli. Anno I, n. 3, 1896.

PFITZNER, *Zur patholog. Anatomie des Zellkerns*. Virchow 's Archiv, CIII, 1886.

PONFICK, *Ueber die sympatischen Erkrankungen des Knochemarks bei inneren Krankheiten*. Virch. Archiv., Bd, 56.

QUINKE, Arch. f. klin Medicin, XXVII Bd.

V. RECKLINGHAUSEN, Arch. f. mikr. Anat. II, 1866.

— Neue Würzb Zeitung, 13 III 1866.

— Handb. d. allg. Pathol. des Kreislaufs u. d. Ernährung 1883.

RIEDER, *Beitraege zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustaende des Blutes*. Arbeiten aus dem medicinische klinischen Institute zu München, III Bd., 1 H.

RIEDER, *Vorkommen u klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blute des Menschen*. Münch. med. Woch, 1891.

— Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig, 1893.

RINDFLEISCH. Arch. f. mikr Anat., XVII Bd, 1880.

RUTTAN e ADAMI. *Notes in the composition of the blood-serum in pernicious Anaemia*. Brit. med. Journ, Decemb. 12, 1896.

SALVIOLI. *Osservazioni di Anatomia patologica sul midollo delle ossa nelle gravi anemie*. Rivista clinica di Bologna, 1878.

SCHMAUS, *Ueber Karyorrhexis*, Virchow Arch. CXXXVIII Bd., Suppl. 1895.

M. B. SCHMIDT, *Ueber Blutzellenbildung in Leber und Milz unter normalen und pathologischen Verhaeltnissen*, Ziegler Beitr., XI Bd, 2 H, 1892.

SCHÖNBROD, *Ueber den gegenwaertigen Stand der Beurtheilung der eosinophilen Zellen im Blute und im Sputum*. I-D. Erlangen 1895.

SCHOPPE, *Ueber die Beteiligung des Knochenmarks an der Blutbereitung* Dissert. Bonn 1872.

SINKLER e EXHNER, *Three cases of essential Anaemia in one family* Amer. Journ. f medic. science, sept. 1896.

STENGEL, *The treatment of pernicious Anaemia*, Philad. med. a surg. Reporter, August 8, 1897.

STÖKER, *Ueber eine Charakteristik des Knochenmarcks-Veraenderungen bei acuten fieberhaften Krankheiten*. Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilkunde XII, pag. 318.

TAYLOR, *A discussion on Anaemia*. Britihs. med. Journ., sept 19, 1896.

TETTENHAMER, *Ueber die Entstehung der acidophilen Leukocyten-Granula aus degenerirender Kernsubstanz*, Anat. Anz VIII Bd. 1893.

TIMOFEIEWSIKI, *Des globules rouges nucleés*. Annales de Micrographie, n. 4, 1894.

— *Zur Frage ueber die Regeneration der rothen Blutkörperchen*. Centrbl. f. Allg. Pathol. u. path. Anat. VI Bd, 1895.

TRAMBUSTI, *D'un caractère différentiel entre leucoblastes et erytroblastes*. Extrait des Bulletins de l'Académie royale de Belgique, troisième serie, T. XXXIII, n. 4, 1897.

TROJE. XI Congress fuer innere Medicin. Leipzig.

VALSUANI, *Cachessia puerperale*. Milano, 1870.

VANNI, *Sull'origine intestinale della clorosi*. Morgagni, parte I, n. 9, 18 3.

VAN DER VELDE, Hygienische Rundschau. VI Bd., s. 417.

VAN DER STRICHT, *Sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang*. Arch. de Biologie, T. XII, 1892. Archives de Biol. (van Beneden van Bambeke) XI, XIII.

— *Etude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse progressive*, Académie de Médecine de Belgique, Bruxelles, 1895.

WEIGERT, *Coagulationsnekrose*. Realencyclopedie d. ges. Heilkunde, IV Bd., s. 342.

WERNICKI, *Supplement à l'étude de l'Hématologie*. Lemberg, 18 5.

WICKLEIM, *Experimenteller Beitrag zur Lehre von Milzpigment*. Dissert., Dorpat 1889.

ZAPPERT, *Ueber das Vorkommen von eosinophilen Zellen im menschlichen Blute*. Zeitschr. f. klin. Med. XXIII Bd, 227.

ZENONI. *Ueber das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen im circulirenden Blute*. Virchow Archiv, CXXXIX Bd, 1895.

— *Ueber die Entstammung der verschiedenen Leukocytenformen des Blutes*. Ziegler's Beiträge, XVI Bd, 1894.

— *Contributi ematologici sugli eritroblasti nel sangue circolante*. Accademia di medicina di Torino. Seduta 9 aprile 1897.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA

L. T. Cipollone, medico di 1ª classe della R. Marina. **Ricerche sull' anatomia normale e patologica delle terminazioni nervose nei muscoli striati.** Torino, Rosenberg e Sellier, 1897; un volume di pag. 282, con cinque tavole litografiche e una figura nel testo. L. 10.

Con Golgi alla testa, una valorosa schiera di patologi italiani ha acquistato un posto importantissimo negli studi di anatomia normale e patologica del sistema nervoso. Il presente lavoro vi porta un nuovo e non piccolo contributo. Una semplice recensione non può dare che una superficialissima idea di quest' opera coscienziosa, ricca di fatti e di nuove vedute, in cui l'A., specie nello studio della parte normale, ha tenuto come guida sopratutto le classiche ricerche di Ranvier e di Kühne. Il poco che ne diremo servirà tuttavia a richiamare l' attenzione di chi ha interesse all' attivissimo movimento scientifico in questo campo e ad invogliarlo ad approfondire l'argomento leggendo il testo originale.

Il libro si apre con un' introduzione nella quale l'A. fa uno schizzo storico della questione, accennando ai vari investigatori che hanno studiato le alterazioni delle terminazioni motrici consecutive alla lesione del nervo corrispondente. Secondo i più, la degenerazione walleriana si estende gradatamente nella parte periferica a cominciare dal punto leso fino alle sue ultime diramazioni, mentre, secondo l'A., essa invade simultaneamente tutto il nervo. Descrive poi questa degenerazione, di cui segue giorno per giorno le alterazioni delle diverse parti costituenti la fibra nervosa, indicando la funzione fagocitaria dei nuclei della guaina dello Schwann sui relitti del cilindrasse e sulle goccioline di mielina e il modo con cui essi sbarazzano il nervo di tutti i prodotti di regressione.

L'A. considera la degenerazione walleriana come una necrosi, mentre l'alterazione che si constata nel capo centrale del nervo sezionato e fin nelle corrispondenti parti del midollo spinale non sarebbe che un' atrofia lenta e progressiva. La scoperta recente di questo ordine di lesioni ha scompigliato l'antica e semplice teoria dei centri trofici ed ha diviso gli osservatori in due campi, gli uni pensano con Türck che la parte separata del cilindrasse degeneri a causa della soppressa sua funzione, gli altri dicono con Bouchard che la degenerazione sopravviene perchè il cilindrasse resta privo dell' influsso trofico della cellula d' origine. Intanto Marinesco e Goldscheider tentano di conciliare i due concetti con la teoria del tono trofico, non automatico ma riflesso.

L'A. invece, fondandosi sul moderno concetto dei *neuroni*, pensa che questo tono trofico sia una proprietà che l' elemento nervoso (cellula) ha su tutte le sue parti (cilindrasse e prolungamenti protoplasmatici) e sarebbe analogo all' influsso trofico che in tutte le specie di elementi cellulari ha la parte nucleata della cellula su tutte le parti della cellula stessa.

Nel capitolo II l'A. tratta con singolare competenza dei vari metodi di tecnica microscopica che si possono usare nello studio delle terminazioni motrici; indica i pregi e i difetti di ciascuno di essi, e come trovino le loro più utili applicazioni secondo che si vuol mettere in evidenza questo o quell' elemento morfologico. Il me-

todo che più ha servito all'A. è quello di Fischer-Löwit, che egli ha modificato e che gli diede sempre dei risultati costanti e assai netti. La più importante delle modificazioni consiste nell'avvolgimento dei pezzi di muscolo nella membrana d'uovo dopo che son stati nella soluzione di cloruro d'oro; questi involtini dializzanti si mettono nella soluzione al 2 °/₀ di acido formico, per 24 ore, alla luce diffusa, e qui ha luogo ciò che l'A. chiama *riduzione graduata* del cloruro d'oro. Del resto egli si è servito anche dei metodi di Löwit e di Stöhr, nonchè dei due metodi all'oro di Golgi, (di questi ultimi specialmente a scopo di controllo); usò parimenti in certi casi la doppia colorazione d'oro e vesuvina e l'iniezione di soluzione osmica alla Ranvier, molto utile per lo studio dei nuclei.

Capitolo III. — È dedicato allo studio delle terminazioni motrici nella rana e delle alterazioni che esse subiscono in seguito a sezione o schiacciamento.

La terminazione normale non ha la forma d'una placca, ma di un cespuglio (cespuglio di Kühne); essa è sprovvista di sostanza granulosa e le ramificazioni nervose che la costituiscono sono o rettilinee e sottili, o sinuose, grosse e fornite sui loro margini di piccole appendici.

Le alterazioni che sopravvengono nella rana in seguito a recisione o schiacciamento dello sciatico, erano finora state studiate nella rana solo da Sandulli e Sokolow, di cui rettifica e completa le osservazioni con minuziose e diligenti ricerche. Le alterazioni si iniziano fin dalle prime 24 ore, ma diventano ben apprezzabili solo a partire dal 3° giorno, e si riassumono, come per il nervo, in fenomeni di necrosi, che si possono seguire in ogni elemento componente la terminazione.

Capitolo IV. — Vi si espongono le ricerche analogamente fatte sulla lucertola, animale che meglio di qualunque altro si presta a tal genere di studi. La terminazione motrice, come nei rettili, nei mammiferi e nell'uomo, è una placca nella quale, oltre ai segmenti midollati della fibra nervosa ed all'espansione terminale del cilindrasse, sono ben visibili i nuclei fondamentali (15-20) e la sostanza granulosa o *sohle* di Kühne. Le ramificazioni del cilindrasse formanti l'espansione terminale presentano sui loro margini delle concavità e delle spine, che ricordano i contorni dell'ala di pipistrello.

Le alterazioni della placca motrice, in seguito a sezione del nervo, cominciano dopo 24 ore; la necrosi è completa al 20° giorno. Essa si produce con fenomeni di *axolisi* e di *axoressi*, analoghi ai fenomeni di cariolisi e di carioressi degli altri tessuti. Quando la lesione non ha apportato una soluzione di continuo della fibra nervosa, si constata, nelle placche motrici l'apparizione di numerosi blocchetti, i quali potrebbero rappresentare dei *corpuscoli d'essudazione* provenienti dall'espansione terminale del cilindrasse. Analoghi corpuscoli, però, furono osservati dall'A. nella placca motrice di lucertole che uscivano dal periodo di letargo e questi potrebbero essere interpretati come prodotti di eliminazione in seguito a mutamenti chimici, a cui quell'espansione andrebbe incontro coll'attivarsi della funzione.

L'A. sperimentò pure, praticando una sezione sul midollo spinale, abbastanza in alto per non interessare l'origine delle fibre distribuentisi ai membri posteriori; tale lesione però produceva la paralisi, ed in tal caso trovava nelle terminazioni motrici, dopo un lungo periodo (37 giorni), delle alterazioni che si possono interpretare come una semplice atrofia.

Capitolo V. — *Ricerche sui piccioni.* Le ramificazioni terminali del cilindrasse hanno l'aspetto moniliforme, dovuto alla presenza di numerosi neurococchi. La placca non possiede sostanza granulosa, ma all'incontro vi si trova una grande quantità di *nu-*

clei dell'arborizzazione, che l'A. interpreta come nuclei di sostegno delle ramificazioni terminali e tengono luogo di quella sostanza granulosa, la quale, presente in altri animali, viene appunto interpretata come ultimo tenue sostegno del cilindrasse, e nello stesso tempo, come apparecchio di ricezione dello stimolo.

Le alterazioni, dopo la sezione del nervo, sono rapidissime e già manifeste dopo 24 ore; dopo 30 ore, al posto della terminazione motrice, non si trovano più che dei resti di necrosi.

Capitolo VI. — Le terminazioni nervose motrici del coniglio ricordano molto quelle della lucertola, le ramificazioni terminali si anastomizzano frequentemente fra di loro, ciò che è assai raro presso gli animali precedentemente studiati. Le placche fanno talvolta sporgenza alla superficie della fibra muscolare, donde il nome di *collina di Doyer* dall'autore che primo descrisse siffatta disposizione presso gl'insetti.

In seguito alla sezione dello sciatico, si producono nelle placche le stesse alterazioni riscontrate nel piccione; esse sono quasi altrettanto rapide, ed appariscono dopo la legatura del nervo tanto presto quanto dopo la sua recisione. In seguito allo stiramento, le alterazioni si producono pure nello stesso tempo, ma ciò solo in alcune fibre, poichè si trovano pure fibre e placche le quali non presentano alterazione di sorta, sfuggendo esse alla lesione che ha portato nelle altre una scontinuità anatomica.

Nel capitolo VII, l'A. fa un breve studio della rigenerazione delle terminazioni motrici. Egli ha visto, in un caso, delle placche rigenerate nel muscolo della gamba, mentre non si constatava nulla di simile nei muscoli del piede, ciò che gli permette di conchiudere che la rigenerazione nervosa, dopo alterazione, si compie progressivamente dal punto leso alla periferia.

L'A. espone, al capitolo IX, le sue ricerche sulla reazione degenerativa; le numerose esperienze fatte in proposito sono riassunte in quadri sinottici.

Ecco le conclusioni a cui è arrivato l'A. su questo punto:

1. Negli animali da esperimento, in seguito al taglio del nervo sciatico, l'esame elettrico sui muscoli paralizzati ha mostrato un insieme di variazioni dai risultati normali, che si può ritenere analogo a ciò che si ha nell'uomo, specialmente per paralisi da lesioni di nervi periferici, e che va sotto il nome di reazione degenerativa.

2. Quest'insieme di fenomeni, negli animali da sperimento, si è avuto dopo che si sono svolte le più importanti alterazioni delle terminazioni nervose nei muscoli, e s'è accentuato gradatamente, con caratteri molto simili a quelli della reazione degenerativa.

3. Quando questa speciale reazione era già nel suo periodo di stato, nessuna alterazione visibile coi comuni mezzi d'indagine microscopica era ancora apparsa nelle fibre muscolari. Per conseguenza la reazione degenerativa si potrebbe interpretare, non come il modo diverso con cui allo stimolo elettrico rispondono le fibre muscolari, perchè degenerate, ma bensì come il modo con cui risponde al detto stimolo l'elemento contrattile, quando è privato di nervi.

Capitolo X. *Fuso neuro-muscolare.* — Scoperto dal WEISSMANN nel 1861, quest'apparecchio è stato oggetto di numerosi lavori. Mentre alcuni autori dichiarano d'averlo incontrato nei muscoli più frequentemente in vicinanza dei tendini, il dott. CIPOLLONE, al contrario, l'ha trovato forse con pari frequenza nel corpo stesso dei muscoli. Egli l'ha studiato nella rana, lucertola, piccione, cavia, coniglio, cane e nell'uomo. È nella lucertola ch'esso è più semplice e presenta, per così dire, lo schema di questa singolarissima formazione.

Il descriverla, sia pur brevemente, farebbe oltrepassare i limiti imposti ad una

semplice recensione; basti il dire che l'A. ha dimostrato in tutti gli animali in cui l'ha studiato, che nel fascetto di Weismann-Kölliker terminano due specie di fibre nervose. Le prime forniscono al tratto centrale del fascetto espansioni terminali che si avvolgono per lo più a spirale attorno alle singole fibre muscolari, le seconde forniscono alle stesse fibre caratteristiche terminazioni motrici. Si tratta quindi di un organo a funzione delicatissima, mediante il quale sarebbe trasmesso al centro un'impressione che dà la misura del grado delle contrazioni muscolari. Quest' organo è diverso dall'organo muscolo-tendineo del Golgi, col quale ha analogie di struttura, come ne ha, benchè più lontane, coi *corpuscoli del Pacini.*

Ridotto alla sua più semplice espressione (lucertola), il fuso sarebbe una terminazione nervosa avvolgente una sottile fibra muscolare provvista altresì di piccole placche motrici. Quando il muscolo si contrae in seguito allo stimolo trasmesso per mezzo delle placche motrici, anche quella fibra è percorsa da un'onda di contrazione. La spirale nervosa che cinge la fibra muscolare, raccoglie e trasmette al centro l'impressione dell'onda di contrazione. Questa impressione verosimilmente seguita a trasmettersi per tutto il tempo che la fibra resta contratta, e sarà in relazione diretta col grado di tensione che subisce la fibra muscolare durante la contrazione. Il delicato apparecchio funzionerebbe quindi come un dinamometro.

L'organo del Golgi sta pure in rapporto con un gruppo di fibre muscolari; ma questo rapporto non è immediato, perchè qui la terminazione nervosa di senso sta sul tendine; essa quindi non può trasmettere al centro che l'impressione raccolta dalle fibre tendinee quando esse, per effetto della contrazione, vengono tese.

I muscoli dell'occhio e i muscoli mimici innervati dal facciale non possiedono fuso neuro-muscolare. I primi hanno bensì i *corpuscoli di Golgi.* Orbene questi muscoli contraendosi non ci dànno l'impressione d'una resistenza che si opponga alla contrazione, e questo fatto confermerebbe la interpretazione data al fuso dall'autore.

Su questo fatto e su alcune esperienze sui conigli, in cui recise il trigemino all'indietro del ganglio di Gasser, fonda il Cipollone la sua interpretazione fisiologica del fuso neuro-muscolare, il quale darebbe la misura anche delle minime contrazioni muscolari e supererebbe quindi in delicatezza la funzione dell'apparecchio di Golgi.

Riassumendo, conoscenza estesa della letteratura, che viene esposta con non comune acume di critica; controllo coscienzioso di quanto si è fatto in questa materia; osservazioni ed esperienze numerosissime che tendono a portare il contributo di qualche nuova conoscenza tanto nel campo della fisiologia e dell'anatomia normale quanto dell'anatomia patologica, danno grande valore all'opera di questo abile e fine ricercatore, in cui la vita militare non ha inaridito il sapere e l'attitudine alle più difficili investigazioni scientifiche.

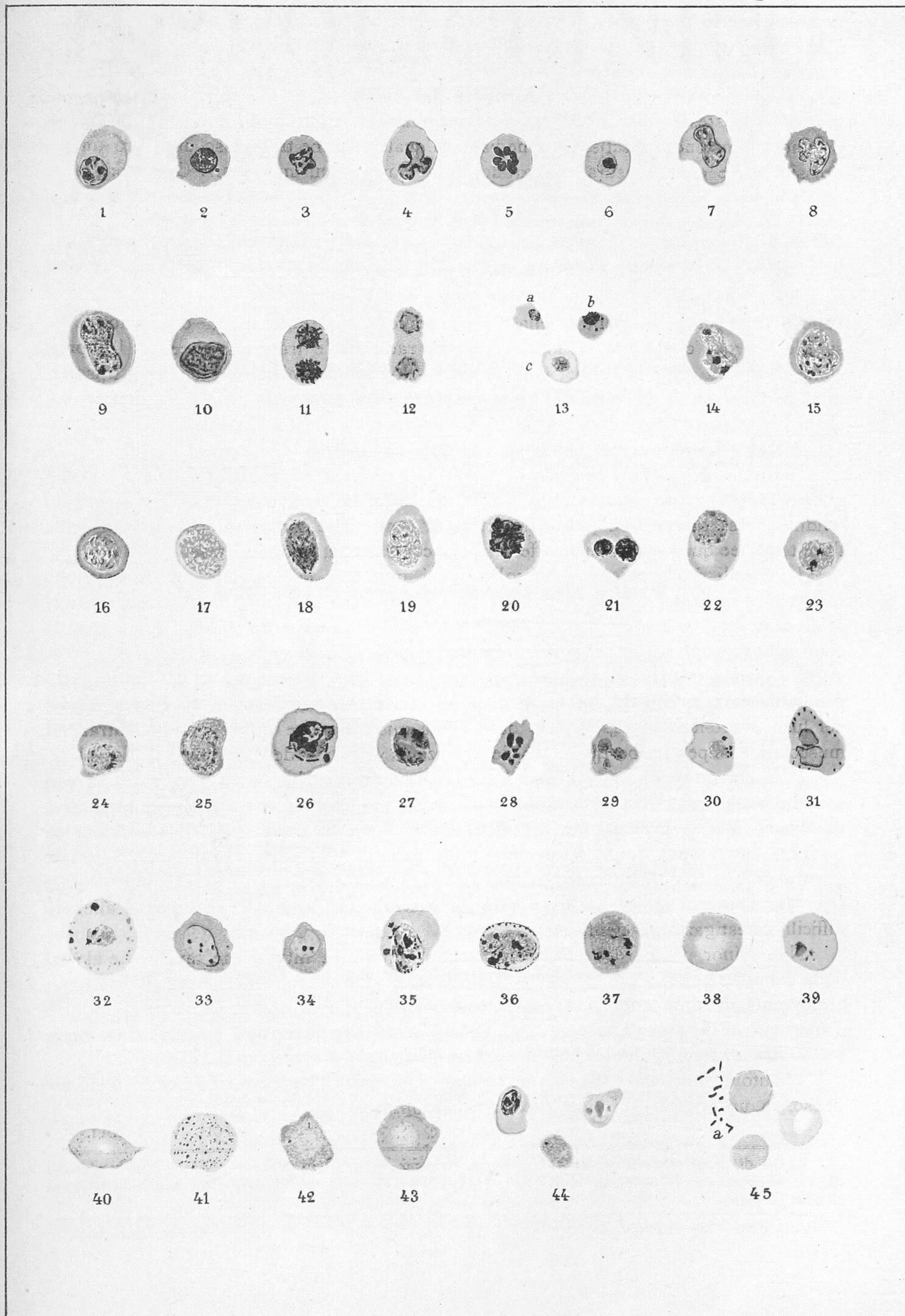
Non minor pregio del suo lavoro sono le grandi e nitidissime tavole che al pari della limpidezza del testo, rendono facile, anche a chi non è della partita, il mettersi al corrente di tante questioni che interessano il patologo non meno che lo studioso d'anatomia e di fisiologia. Questo lavoro è stato compiuto nell' istituto d'anatomia patologica di Roma, diretto dal prof. Marchiafava.

L'Autore ritornerà sull'argomento approfondendo alcune questioni lasciate in sospeso, in un articolo sul *fuso muscolare* di imminente pubblicazione.

Dott. V. Ascoli.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

ZENONI: Alterazioni degenerative degli eritroblasti nell' Anemia perniciosa.



Lit. P. Casetti e C.° Roma.

Anno V. Roma, 1° maggio 1898 Vol. V-**M** (Fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Diretto dal Prof. GUIDO BACCELLI

Sulle lesioni renali nella infezione malarica

[616.61 + 616.936]

MEMORIA

DEL

Dott. GIACOMO REM-PICCI, Docente di Patologia speciale medica ed Aiuto di Clinica

Qualunque studio che tocchi la malaria ha un interesse singolare per noi, che viviamo in un paese dove questa infezione regna endemica. Alla questione delle lesioni renali da malaria si rannodano poi tanti problemi pratici e scientifici per modo che la trattazione dell'argomento merita un'attenzione speciale.

Da una rapida scorsa alla letteratura noi vedremo come le idee in proposito sieno tutt'altro che concordi, negandosi da taluni la relazione tra malaria e malattie renali, da altri esagerandosene la frequenza. Nè dal lato della pratica medica è di poco momento il sapere se e quanto sia a temersi in una data infezione una complicazione renale: basti citare la scarlattina per convincersi quanto un simile studio possa riuscire importante.

Ma, determinatane la frequenza, era necessario stabilire quali circostanze, come l'età, il sesso, la stagione, le favorissero; a quali delle diverse forme malariche fossero associate con predilezione, inoltre quali fossero le forme cliniche ed anatomo-patologiche delle lesioni renali nella malaria; infine la prognosi, e, sopratutto, la cura.

Se questi i problemi che più interessavano la pratica, di non minore importanza ne era lo studio della patogenesi.

Credo di portare un nuovo e largo contributo di fatti a dilucidare gli argomenti in questione con lo studio che espongo nello scritto presente.

La difficoltà più grande dell'argomento da me trattato è quella di poter stabilire, se tra malaria e una data lesione renale, che capita sotto l'osservazione del medico, esista una relazione di causa ad effetto, e non si tratti di una semplice coincidenza. Una grande parte dei malati dei nostri ospedali, dove solamente è possibile eseguire ricerche numerose e complete, proviene dal suburbio, ed ha sofferto in un tempo più o meno recente di infezione malarica. Non solo, ma la malaria non è una di quelle infezioni a febbre continua ed a sintomi gravi fino dal principio, che si svolgano tutte sotto gli occhi del medico, come il tifo, la pulmonite, ecc., anzi spesso accade che l'infermo non si riduce all'ospedale se non dopo molti giorni, talora mesi, e persino anni da che è

tormentato dalla infezione. Allora, constatando una lesione renale, accompagnata da infezione malarica in atto, o, peggio, pregressa, la questione della dipendenza etiologica si affaccia come un problema tanto più difficile a risolvere, in quanto cagioni di altra natura, capaci di dare lesioni renali, quali sifilide, alcoolismo, cause reumatizzanti, malattie infettive di altra natura, spesso non fanno difetto. E se pure la relazione tra causa ed effetto può essere stabilita relativamente con minori difficoltà nelle forme renali acute, riesce quasi impossibile chiarirla nelle forme primitivamente croniche, delle quali non si riesce a determinare l'inizio della malattia, talchè, anche all'infuori della malaria, principalmente per questa ragione, rimane sempre grande il numero delle nefriti croniche da cause sconosciute.

Chi non esamini i fatti con critica severa può incorrere in errori grossolani; ed infatti è accaduto a taluni, scrivendo in paesi malarici, di attribuire alla infezione palustre ogni e qualunque lesione organica o disturbo funzionale che si verifichi in un malarico, o persino semplicemente in uno che abiti un paese malarico: dalle otiti purulente alle periostiti ed alle meningiti (*).

Talchè in una regione nella quale regnasse malaria, anche mite, tutte le più svariate malattie dovrebbero essere all'ordine del giorno; ciò che in fatto non è. Nella maggior parte degli scritti e delle relazioni di casi che si riferiscono alle lesioni renali da malaria ho trovato spesso una deficienza spiacevole appunto nel vagliare esattamente le relazioni tra causa ed effetto: quasi sempre si tratta di storie che sono riferite come casi di nefrite malarica, solo perchè nella etiologia manca, all'infuori della malaria, qualunque altra causa di nefrite. Per esempio, con tutto il rispetto che sento per il nome di BARTELS (11), il quale colla sua opera classica sulle nefriti può essere maestro in simile argomento, non saprei sottoscrivere a queste sue parole: « Mi « è occorso, egli scrive, un caso, il quale mi ha indotto a supporre che la malaria « possa in certe circostanze provocare anche una nefrite parenchimale senza la « mediazione dei parossismi febbrili...... Il caso riguarda un ingegnere, il quale « non era stato per lo innanzi mai ammalato, quando nell'anno 1873 assumeva la « direzione di una costruzione idraulica a Jahdebusen. Pochi mesi dopo il suo « arrivo colà si avvide di una tumefazione edematosa delle estremità inferiori. « La tumefazione aumentò rapidamente. Nel 1874 si fece ricevere, gonfiato in « tutto il corpo, nella Clinica nostra. Anche attualmente (marzo 1875) si trova qui. « Esso, per verità, si è sgonfiato, ma la sua urina contiene ancora molta al- « bumina ».

Tentai di prendere cognizione di quanto era stato scritto sull'argomento, e mi lusingo che, se non completissime, le mie ricerche letterarie sieno state esaurienti.

Per non tediare il lettore con una lunga e minuta esposizione letteraria, riassumo in questo luogo i principali lavori che possono servire a dare una idea abbastanza esatta dello stato della questione, rimandando chi desiderasse maggiori particolari all'elenco dei lavori, da me consultati, alla fine dello scritto. (V. « letteratura »).

***

Per poco che si voglia valutare il dato etiologico della malaria nelle nefriti, leggendo i comuni trattati, si resta colpiti dalla grande disparità delle opinioni. Da taluni — e sono la maggioranza — non si tiene conto affatto, o quasi, di quella infezione, specie nelle forme di nefriti acute: da altri se ne esagera l'importanza sopratutto nelle forme renali croniche.

Nè maggiore chiarezza ed accordo si ritrova nelle brevi descrizioni delle im-

---

(*) Ad esempio, in uno scritto sulle *localizzazioni multiple della infezione malarica* trovo riferiti dei casi come questi: idrocefalo da cachessia palustre. Infezione palustre: rammollimento delle corna anteriori del midollo spinale; idrocefalo. Infezione palustre: trofomielite anteriore acuta, ginocchio valgo. Insufficienza mitralica di origine malarica. Pochi, io credo, si assocerebbero a diagnosi di tal genere. Del resto molti anni prima che gli studi sulla infezione malarica fossero giunti, specie dopo la scoperta del parassita specifico, allo sviluppo attuale, la relazione tra malaria ed altre malattie infiammatorie era stata ben determinata dall'occhio clinico dell'illustre mio maestro, il prof. BACCELLI, il quale si espresse con la frase sintetica: « la infezione malarica essere di natura pirogena e non flogogena » (6). Ma di ciò torneremo a discutere in fine dello scritto.

magini cliniche e dei reperti anatomici, specialmente perchè in taluni si nota uno sforzo evidente a fare delle malariche non solo delle varietà, ma addirittura delle specie differenti dalle comuni nefriti. Ed alcuni sono andati tanto in là in questo senso da parlare di nefriti intermittenti, battezzando con un nome malissimo scelto, acutizzazioni o ricadute di un processo già spento o quasi, sotto l'azione di nuove febbri, come vedremo in seguito. Parecchi poi descrivono le lesioni renali come legate esclusivamente o quasi alle febbri malariche gravi. Nelle forme croniche inoltre da molti è stata evidentemente inclusa la degenerazione amiloide dei reni che merita invece di essere considerata a parte.

La disparità delle opinioni è spiegata facilmente dalle difficoltà insite nell'argomento, dalla mancanza di critica severa in taluni e da che molti scrittori, vivendo in località non malariche, hanno attinto non all'esperienza propria, ma ad autori che esagerarono in un senso o nell'altro. Ma v'ha di più: per le lesioni renali nella malaria, molto più che in altre malattie infettive, oramai vi è accordo completo nell'ammettere che a differenti località, climi ed epidemie corrisponda una percentuale assai differente di colpiti. I trattatisti sono giunti a questa conclusione, meno per esperienza propria, quanto per conciliare opinioni disparate di autori pur degnissimi di fede. Senza di che si verrebbe giustamente coll'Hirsch (32) a mettere in dubbio quasi l'esistenza di una nefrite malarica: egli dice infatti che « l'opinione più volte espressa, che il *morbus Brightii* sia una frequente complicanza della febbre malarica o un sintomo della cachessia, deve esser limitata: poichè la rarità delle nefriti nel basso Bengala e nel Brasile, due regioni squisitamente malariche, parla per lo meno contro la generalizzazione di quella opinione ».

Al Rosenstein (62) dobbiamo alcune tra le più antiche osservazioni ben fatte di lesioni renali nella malaria, ed egli fu appunto tra i primi ad insistere chiaramente sulla differente frequenza di queste nelle varie località ed epidemie. Le sue osservazioni, comunicate nel 1858, sono state poi meglio esposte ed ampliate nel suo trattato sulle malattie renali (63). Egli dà una statistica del 23 per cento su 162 casi di nefrite, e li divide in 3 categorie: 1. Attacchi renali durante comuni intermittenti non terminate con sudore; 2. manifestati in malarici tornati appena ai loro lavori; 3. in individui lungamente ed ostinatamente febbricitanti, specie se lasciati senza terapia. Egli non ha mai visto mancare l'edema in questi casi, e dice le proprietà delle urine caratteristiche del grosso rene bianco: di speciale un alto contenuto di urati. Nella prima comunicazione l'A. parla specialmente di nefriti croniche, ma nel suo trattato ammette la malaria anche come causa di nefrite acuta, certa e frequente, compagna alla febbre, specie se questa manchi dello stadio del sudore. Con la chinina cade la febbre, e cedono i sintomi della nefrite, la quale dura dai 14 giorni ai 4 mesi. L'A. non ha mai osservato il passaggio alla forma cronica, nè mai un caso seguito da morte.

Il Rosenstein tratta alquanto diffusamente della varia frequenza delle complicazioni renali per località, climi ed epidemie; ed io trarrò dal suo scritto i dati principali, con che mi risparmierò di tornare ulteriormente sulla quistione. L'A. rammenta come Heidenhain abbia osservato una serie di epidemie di febbri malariche senza lesioni renali, mentre nell'ultima epidemia, che egli vide, quasi ogni caso trascorreva con una nefrite secondaria. Cita le parole di Becquerel, il quale in un paese paludoso ed umido osservò molti edematosi, ma nessun nefritico, come ugualmente Frerichs sulle coste del Mar del Nord; e mette in raffronto queste con le sue osservazioni riportate sopra, ed aggiunge come nella Olanda del Nord, provincia molto malarica, non ha visto che raramente complicazioni renali, mentre nella Olanda del Sud queste sono più frequenti.

Bartels (11), che scriveva in Kiel, non annovera la malaria tra le cause di nefrite acuta, di cirrosi renale, nè di degenerazione amiloide. Per la nefrite cronica parenchimatosa egli dice: « posso decisamente qualificarne il miasma da malaria come la causa più frequente, la più frequente forse dopo la suppurazione cronica. Nel corso dell'ultimo decennio è stato ammesso negli stabilimenti sanitari dell'Elba e del Mare del Nord, proveniente dalle pianure paludose dell'Holstein e dello Schleswig, un numero non esiguo di casi, nei quali si era manifestata questa grave affezione renale dopo intermittenti di lunga durata. Ma io ho ammessi anche parecchi di questi casi provenienti dalla costa del Mar

« Baltico e dal continente della nostra provincia, ove in generale le febbri inter-
« mittenti si presentano di rado ».

SENATOR (66), dopo avere rammentato semplicemente la malaria come causa di nefrite acuta, espone dettagliatamente la questione etiologica nelle forme croniche, secondo i dati tratti da varii autori, ed aggiunge aver osservato più volte in Berlino nefriti croniche in persone che avevano sofferto di malaria, ma in un solo caso aver potuto accertare la dipendenza sicura da questa infezione.

I trattatisti francesi, in generale, riferiscono con predilezione le conclusioni dei lavori di KELSCH e KIENER (35-36). Questi si sono più preoccupati della anatomia patologica che delle forme cliniche: l'indole del mio scritto mi vieta di seguirli nelle loro minute esposizioni anatomiche ed istologiche. Debbo limitarmi a riferire come essi ne distinguano quattro forme, pur ammettendo una unità di processo: la nefrite diffusa o glomerulare acuta e cronica: la nefrite a granulazioni acuta e cronica. La forma acuta, emorragica, della prima varietà, avviene nel primo periodo della intossicazione durante le febbri, o nella convalescenza in seguito a raffreddamenti o senza causa apprezzabile: la cronica è descritta come subdola nel corso della malaria cronica. La forma acuta, della nefrite a granulazioni, non emorragica, si ha a tutte le epoche della infezione, ma in genere nei soggetti recidivi: la cronica, come quella dell'altra varietà, interviene subdolamente nei malarici cronici, cachettici.

ATKINSON (2), comunicando alcuni casi di albuminuria in malarici e tre casi di nefrite acuta dei quali uno passa allo stadio cronico, prende occasione per esporre lo stato della questione all'epoca del suo scritto (1884). Nella sua monografia, che forma uno dei lavori più notevoli sull'argomento, l'ATKINSON, dopo una rivista letteraria molto diligente, ammette nella infezione malarica l'occorrere di nefriti acute e croniche, e l'insorgere di un raggrinzamento renale solo come conseguenza di una forma acuta. Egli dà norme molto opportune sulla cura e specialmente sull'impiego della chinina.

Io non dovrei occuparmi, se volessi attenermi rigorosamente all'argomento della degenerazione amiloide dei reni, come quella che non si ritrova isolatamente, ma fa parte di un quadro più vasto di degenerazione di molteplici organi. Però, siccome da una parte i sintomi riferibili alle lesioni renali vi dominano la scena, e dall'altra spesso alle nefriti croniche da malaria si complica una degenerazione amiloide, non posso fare a meno di trattenermi anche su questo capitolo. Trascurata da molti, quasi da nessuno valutata con esattezza, siamo debitori di una eccellente comunicazione sulla degenerazione amiloide nella malaria a MARCHIAFAVA e BIGNAMI (45); ed è a rimpiangere che alla nota preventiva non sia seguita la descrizione dei casi in esteso. Per mia esperienza ho potuto confermare pienamente le loro osservazioni che qui brevemente riassumo. Gli AA. hanno osservato degenerazione amiloide stabilita in breve tempo in infermi che non erano mai stati soggetti ad altra infezione che alla malaria. Dopo una lunga serie di febbri estive (con esame di sangue positivo: forme estive) seguono i sintomi di una nefrite e di una cachessia rapidissima nella quale in pochi mesi (quattro) gli infermi muoiono. All'autopsia come fatti principali si ritrovano: una grave anemia; uno stato marantico degli organi; una nefrite cronica ed una degenerazione amiloide diffusa. E' notevole che i reni sono in special modo colpiti, e la degenerazione si osserva non soltanto nei vasi di piccolo e medio calibro e nei glomeruli, ma anche per molta estensione nelle pareti dei tubuli renali. Le alterazioni del tessuto interstiziale, e la degenerazione del parenchima renale sono gravissime. Per gravità di lesioni seguono ai reni l'intestino e la milza. Le meno diffuse si ritrovano nel fegato, mentre, quando si tratta di altre cause di degenerazione amiloide, il fegato è uno degli organi maggiormente colpiti.

Mentre io era intento a riordinare le note per la pubblicazione di questo scritto, ebbi agio di leggere alcune osservazioni del THAYER (71) degne veramente di esame speciale.

« Come avviene nella maggior parte delle malattie infettive acute, egli dice, anche la febbre malarica non raramente è accompagnata dall'albuminuria. Nei casi classificati da HEWETSON e dall'A. (31) si trovò albumina in 133 su 335 e, su questi, 4 casi di nefrite acuta. La albuminuria è più frequente e notevole nei casi gravi. Le numerose ricerche ulteriori tuttavia ci fanno credere che generalmente

la frequenza sia molto maggiore di quella suddetta. La notammo nel 50 per cento negli ultimi 300 casi nell'Hopkins Johns Hospital. In simil modo come negli altri processi infettivi, per la presenza di una sostanza tossica circolante, la malaria può essere accompagnata o seguita da una nefrite più o meno grave. Le nefriti più gravi che si verificano nella malaria sono quelle associate alla emoglobinuria, le quali, come bene è stato stabilito, possono rapidamente esser fatali. Tuttavia in un numero considerevole di casi, attacchi di malaria leggera possono essere seguiti da disturbi renali più o meno gravi. Il decorso di questi casi di nefriti post-malariche è generalmente favorevole, purchè sia cominciato presto il trattamento con la chinina ». E mentre in uno scritto di poco anteriore il THAYER (74) diceva: « è possibile che in qualche caso una nefrite cronica diffusa « e fatale possa dovere la sua origine al veleno malarico, nondimeno una prova « decisiva di ciò *manca ancora* »; egli dichiara « che in alcuni casi tuttavia, uno « dei quali noi abbiamo osservato recentemente, la febbre da malaria può apparen- « temente essere il punto di partenza di una grave nefrite cronica ». « I sintomi sono generalmente quelli di una nefrite acuta ordinaria o subacuta. Non c'è nulla di caratteristico che segua o accompagni la nefrite malarica: nei casi di nefrite associata alle febbri, specialmente se ciò avviene in un distretto malarico, si dovrebbe fare un attento esame del sangue. Nelle nefriti gravi, specialmente in quelle che seguono la emoglobinuria da malaria, la prognosi è sempre estremamente grave. Nella maggior parte dei casi di nefrite leggera, che seguono le infezioni malariche di media gravezza, la prognosi è ottima, e col dileguarsi della infezione malarica i sintomi renali scompaiono; in alcuni casi tuttavia non è impossibile che le alterazioni prodotte dalla infezione acuta possano condurre ad una forma cronica con esito fatale ». Per la degenerazione amiloide il THAYER si riporta alla nota di MARCHIAFAVA e BIGNAMI, ed aggiunge tali casi essere molto rari nelle località di malaria mite.

Se ho riprodotto con una certa larghezza le conclusioni di questo A. si è perchè, sebbene egli non ci comunichi i casi clinici, le sue osservazioni risultano dalla pratica personale nell'argomento: e, se mi è concesso di fidare nella mia esperienza, io debbo confessare come questo autore abbia notato con chiarezza i giusti rapporti, che intervengono tra malaria e lesioni renali.

***

Prima di riferire i miei casi devo premettere una dichiarazione: io non intendo con le mie osservazioni di infirmare menomamente i risultati e le statistiche comunicati da altri. L'accordo tra gli autori nell'ammettere che in ogni epidemia e in ogni località la percentuale delle lesioni renali sia molto variabile è completo, come abbiamo visto poco fa; nè altrimenti si riescirebbe a metter d'accordo i dati riferiti da autori degnissimi di fede. Intendo solo aver fatto una esposizione genuina della casuistica locale negli anni in cui mi dedicai allo studio dell'argomento. Mai come qui si attaglia bene il detto di BAGLIVI, ripetuto tanto volentieri dal mio illustre maestro, il prof. BACCELLI: « *Romae scribo* ».

Le mie ricerche furono intraprese fin dal 1891, quando incominciai ad occuparmi di questioni di ricambio materiale nella infezione malarica. Riscontrai allora, facendo analisi sistematiche di urina, dei casi di albuminuria e di lesioni renali più gravi. Ma lo studio vero e diretto dell'argomento, che sto trattando, lo intrapresi nell'estate del 1894, e non l'ho più interrotto fino a questo momento. I casi di infezione malarica, seguiti direttamente da me, sommano a parecchie centinaia, e su questi, tenendo conto delle semplici albuminurie fino alle nefriti vere e proprie, e tanto di quei casi in cui la malaria si può evidentemente incolpare come causa della lesione renale, quanto in quelli nei quali si può solo presumere, avrei ottenuto circa 80 casi positivi. Ma questo rapporto di frequenza è ben lontano dal corrispondere alla verità, poichè sebbene, come esporrò più sotto, sul principio mi dessi ad analizzare sistematicamente le urine di tutti i malarici che capitavano sotto la mia osservazione, più tardi non tenni conto naturalmente che dei casi con lesione renale. Se aggiungo che molti miei colleghi di ospedale, dietro mia preghiera eseguivano analisi di urina nel passare la visita dei rispettivi quartieri in casi di malaria, ma mi davano comunicazione solamente dei casi positivi, posso

dire che la statistica da me esposta rappresenta non certo la totalità, ma la maggioranza dei casi di lesioni renali da malaria che sono occorsi nell' Ospedale di S. Spirito durante tutto il tempo delle mie osservazioni. E riflettendo che l'Ospedale di S. Spirito è l'unico di Roma in cui sieno ricoverati i malati acuti di sesso maschile, si può dire la mia statistica rispecchi con una certa approssimazione, rimanendo alquanto inferiore al vero, i casi di lesioni renali da malaria occorsi in Roma e dintorni nell'epoca corrispondente. Una statistica neppure approssimativa posso esporre relativa alle donne, poichè su queste non potei fare che osservazioni isolate. Dal complesso appare subito che le lesioni renali, nella infezione malarica, costituiscono una complicazione rara, cosa che, del resto, per chi esercita negli Ospedali di Roma, non può meravigliare: infatti se tali lesioni si riscontrassero, non dico con la frequenza con la quale si verificano nella scarlattina, ma solo fossero non rare, i casi di nefrite dovrebbero abbondare; poichè non è male ricordare che spesso in estate i malarici costituiscono il 50 per cento di tutti i malati degli Ospedali medici di Roma (*).

In altre parole la malaria, endemica da noi, non potrebbe rimanere senza influenza sulla statistica delle nefriti.

Riporto qui alcuni dati che traggo dalle accurate pubblicazioni della « Direzione generale di Statistica (Movimento degli infermi negli Ospedali civili 1885 e Cause di morte 1895) ». La prima colonna dà la cifra dei malarici sui ricoverati negli Ospedali civili, ciò che può rappresentare approssimativamente l' indice malarico della regione (1885). Nell'altro riporto la statistica delle malattie renali (esclusi i tumori maligni), desunte dalle cause di morte per il 1895.

PROVINCIE	Proporzione dei malarici sugli infermi ricoverati negli Ospedali civili.	Proporzione dei morti di malattie renali sugli abitanti della provincia.
Genova	1 : 91,09	1 : 4230
Modena	1 : 77	1 : 4822
Massa e Carrara	1 : 34,7	1 : 4138
Padova	1 : 30	1 : 3922
Milano	1 : 16	1 : 1881
Pavia	1 : 11,7	1 : 3356
Ferrara	1 : 7,4	1 : 3383
Grosseto	1 : 2,7	1 : 3760
Roma	1 : 2,1	1 : 1859

Dalla quale statistica se risulta che in alcune provincie (p. es., Genova) la mortalità per malattie renali sta in una certa proporzione con la frequenza dei casi di malaria, in altre le cifre non vanno affatto d'accordo; basta comparare quelle spettanti alle provincie di Grosseto, Roma e Milano. Anche il SILVA, nella traduzione italiana del trattato di patologia di CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD (vol. V, parte 2ª, pag. 182), esposta la tabella della mortalità per malattie renali nel 1891 per compartimento, dice questa essere quasi uguale nel Regno (ciò che del resto dalla sua tabella non risulta, poichè egli riporta cifre assolute e non quelle riferite alla popolazione, nè risulta dalla mia, la quale però è per provincie e non per compartimenti) ed aggiunge: « Non si si può dedurre dalla tabella l'influenza che può esercitare per avventura la malaria sullo sviluppo delle nefriti ».

Nè con inchieste minuziose e ripetute presso i colleghi della provincia mi potei convincere che in qualche regione dei dintorni di Roma le nefriti malariche fossero

(*) Dalla statistica pubblicata dal BALLORI (9) traggo l'esempio seguente che si riferisce al 1895:

Infermi ricoverati in S. Spirito (ospedale di malati acuti maschi)	14,409
Id. id. in S. Giovanni (» » femmine)	6,210
TOTALE	20,619

Nel medesimo anno la cifra dei malarici ricoverati fu:

Maschi	6,184
Femmine	970
TOTALE	7,155

Rapporto 1 malarico su 3 ricoverati.

meno rare che nei nostri ospedali; nè che a differenti località spettasse una differente statistica (*).

Ma della rarità delle lesioni renali da malaria ebbi conferma sull' inizio del mio studio, quando per qualche mese di seguito non ebbi la fortuna di imbattermi in alcun caso chiaramente dipendente da infezione malarica. Talchè cominciai io stesso a dubitare che veramente quell' infezione fosse capace di produrre nefrite, e i casi riferiti non fossero piuttosto da attribuire alle cause comuni, e la malaria entrasse come semplice coincidenza; o, per lo meno, che quella riuscisse solo a porre in evidenza lesioni renali cronicissime e subdole già stabilite. E per risolvere con sicurezza assoluta il problema mi decisi di esaminare costantemente e giornalmente le urine di malarici scelti a caso, aspettando che in qualcheduno si svolgesse sotto i miei occhi una lesione renale, la quale allora si sarebbe potuta riferire con certezza — naturalmente con quella certezza che vi può essere in clinica — alla infezione malarica. Ed il mio lavoro paziente fu infatti seguito dal successo con gli esempi che espongo qui appresso:

OSSERV. 1ª (Novembre 1894). — Leonardi Annibale, di anni 23. Non esistono nella anamnesi cause capaci di dare lesioni renali; è a notare solamente che egli fa da 6 anni il verniciaro, e che è dedito all'esercizio della pesca, per cui ha dovuto esporsi ad influenze reumatizzanti. Del resto questi due fattori non possono avere che l' influenza di concause; perchè l' infermo, assalito da febbri da malaria (terzane e terzane doppie), è venuto all'ospedale 3 volte, e non fu mai sospettata lesione renale, anzi uno dei sanitari mi ha assicurato (dott. BASTIANELLI G.) che le urine esaminate furono riscontrate prive di albumina. L'infermo dice che dopo l'ultima degenza, appena uscito dall'ospedale, qualche ora più tardi, notò gonfiori alla faccia, allo scroto ed agli arti, per cui dovette dopo 2 giorni rientrare. Allora fu constatata la nefrite. Gli edemi sono fugaci e scompaiono dopo qualche giorno; la urina è di quantità e di peso normale con circa 2 ‰ di albumina, non sanguigna: nel sedimento scarsi corpuscoli bianchi e scarsi cilindri ialini ed epiteli renali.

È ripreso da 4 febbri (con reperto del sangue positivo: forme estive), per cui si fanno iniezioni di chinina. Le febbri, che sono molto brevi, non hanno nessuna influenza sulle urine, ma sì sullo stato generale, che peggiora. La tensione arteriosa è aumentata (2° tono aortico rinforzato), ma non si ha ipertrofia di cuore. Si segue ad osservare l'infermo per altri 20 giorni circa (in complesso un mese), e le condizioni si mantengono uguali in tutto e per tutto: solo verso la fine dell'osservazione si accenna ad una leggera poliuria con diminuzione di albumina. Si nota sempre un discreto grado di diarrea. Resta poi a lungo (altri 6 mesi) sotto l'osservazione del dottor BASTIANELLI, ed esce di sua volontà non migliorato.

Diagnosi. — Nefrite cronica post-malarica.

OSSERV. 2ª (Agosto 1895). — Colasanti Augusto, di anni 39. Nella anamnesi non si riscontra nulla che possa dare lesione renale. Aveva da poco tempo (da circa 15 giorni) febbri malariche ad accessi gravi che l' infermo non curò fino a che fu condotto all'ospedale in coma. Si esaminarono le urine che furono trovate scevre di albumina: fu curato energicamente con iniezioni di chinina, con che si ottenne un notevole miglioramento (con cessazione della febbre). Dopo circa 3 o 4 giorni dalle febbri, incominciarono ad apparire edemi alla faccia ed urine sanguinolente, non molto scarse (circa 1000 cm³), con circa 1 ‰ di albumina; nel sedimento abbondanti emazie, leucociti, cilindri ematici ed epiteliali. Dopo 8 giorni di questo stato di cose si ripresentano altri accessi febbrili, che sono senza influenza sulle urine. Si amministra da capo chinina. Non vi sono altri sintomi notevoli, tranne un edema abbastanza pronunciato alla faccia. Le urine poi aumentano rapidamente di quantità; diminuiscono il sedimento (nel quale si notano epiteli fortemente degenerati in grasso), il colorito sanguigno e l'albumina. Dopo circa 20 giorni dall'inizio della nefrite si arriva ad una vera poliuria (3000 cm³ circa) con sparizione degli edemi, e dopo un mese le urine sono completamente normali (perdurando un poco di poliuria), e l'infermo è completamente guarito. Capita sotto l'osservazione dopo due mesi, nuovamente per febbri malariche: ma le urine sono senza albumina.

Diagnosi. — Nefrite acuta post-malarica.

OSSERV. 3ª (Giugno 1896). — Tosti Lorenzo, di anni 35. L'infermo non ha mai avuto malattie che potessero dar luogo a lesioni renali, nè mai ha mostrato sintomi a queste riferibili. Ha avute febbri per la prima volta nel settembre 1895, e se ne liberò dopo un mese circa. Poi è stato bene fino all'aprile 1896: quando le riebbe terzane, ostinate, tantochè ricoverò 4 volte all'ospedale, dove fu fatta sempre diagnosi di *febbre malarica senz'altro*, e curato con chinina. Due giorni dopo l'ultima uscita dall'ospedale, *senza avere nuove febbri*, si avvide di urinar poco, ma di bere molto, di aver edema allo scroto e alla faccia. Peregrinò per qualche giorno per gli ospedali, perchè non riconosciuto malato, ma poi fu accolto.

(*) Non va dimenticato come in taluni centri malarici (specie nelle Paludi Pontine) regnano frequenti le epidemie di eresipela, pulmonite, carbonchio ed altre capaci di complicarsi a nefriti.

Sul principio la forma si comportò come una nefrite acuta: con edemi, ambascia polso molle, dispnea abbastanza intensa: l'urina si aggirava sui 1000 cm³ con peso specifico 1012, 3-4 °/oo di albumina, non sanguinolenta: con moltissimi epiteli renali e cilindri epiteliali, qualche emazia e qualche leucocito nel sedimento. Notare che nell'esame obbiettivo si riscontrò milza molto grande: *cuore normale*. Dopo 10 giorni circa migliora progressivamente, spariscono tutti i sintomi: cresce l'urina: il sedimento è scarso e l'albumina si riduce a 1 °/oo circa. Così le cose si mantengono per lungo tempo, ma la quantità di urina aumenta ancora aggirandosi sui 3000 cm³, albumina sul ½ °/oo circa. Il malato non segue rigorosamente le regole igienico-dietetiche prescritte. Dopo 2 mesi e mezzo, sempre entro l'ospedale, è assalito da nuovi accessi febbrili (mentre tutto il decorso era stato apiretico) con esame di sangue positivo (forme estive); si amministra ripetutamente chinina; tutto ciò non modifica affatto le condizioni dell'urina (sedimento quasi sempre negativo: qualche cilindro, cellule bianche e rosse scarsissime): e alla fine esce dopo circa 5 mesi di malattia, molto migliorato nello stato generale. Si nota un certo aumento nella tensione arteriosa ed il tono aortico rinforzato; cuore leggermente ipertrofico.

L'infermo torna sotto l'osservazione dopo circa 1 mese e mezzo (1° gennaio 1897), assicurando di essere stato sempre bene; ricorre all'ospedale perchè assalito nuovamente da febbri: all'esame obbiettivo si ritrova la punta del cuore nel 6° spazio nella linea emiclaveare, polso teso, 2° tono aortico accentuato. Non si hanno edemi, solo cefalea, catarro bronchiale. La urina si aggira sui 1000 cm³ peso specifico 1020, albumina 2-3 °/oo, il sedimento è scarso (cellule rosse e bianche del sangue). La febbre dilegua spontaneamente, e la urina torna abbondante 2500-3500, la albumina scarsa, da tracce a ½ °/oo, e dopo circa 2 mesi di degenza l'infermo è licenziato migliorato (alla distanza di 9 mesi circa dal primitivo attacco renale).

Diagnosi. — Nefrite acuta post-malarica. Esito in un raggrinzamento renale.

Osserv. 4ª (Novembre 1897). — Vagni Domenico, di anni 45. Ha avuto esantemi dell'infanzia ed è discreto bevitore di vino, però è stato sempre bene, nè ha avuto nessun sintomo di lesione renale. Ha dimorato sempre dentro Roma, si è recato in località malarica nel giugno 1897: prese le febbri nettamente quartane, e le portò, senza terapia, per un mese e mezzo circa. Cessarono spontaneamente. Esclude influenze reumatizzanti. Alla fine erasi ridotto assai pallido, ed ebbe edema fugace alle estremità inferiori per 4-5 giorni. Dopo 10-15 giorni tornarono le febbri, ed ebbe 15 accessi quotidiani con brivido e sudore: prese qualche cartina di chinina, senza effetto: aggravandosi, venne all'ospedale il 15 novembre 1897. Quivi fu trovato: stato grave, delirio e febbre alta, per cui fu subito amministrata chinina e così di seguito, nè la febbre è mai più tornata. Veduto dal primario (prof. Pensuti) estremamente pallido, questi fece la analisi dell'urina che risultò negativa rispetto all'albumina.

Verso il 29 novembre fu notato edema, generale e forte quantità di albumina nelle urine (manca l'analisi del sedimento); tensione arteriosa aumentata. Ben presto i sintomi migliorano e l'infermo vuole abbandonare l'ospedale, sebbene nelle urine abbondanti vi sia ancora una traccia di albumina, e permangano edemi lievi generali.

Diagnosi. — Nefrite acuta post-malarica.

Osserv. 5ª (Novembre 1897). — Monti Giovanni, d'anni 31. Ebbe il vaiuolo da bambino, ma poi fino alla presente malattia è stato sempre bene, ad eccezione di qualche rara febbre effimera di nessuna importanza Si nota nella anamnesi l'assenza completa di qualunque sintoma che possa far pensare a lesioni renali. Dimora da lungo tempo in località malarica, ed a causa del suo mestiere di muratore si è spesso e ripetutamente esposto a cause reumatizzanti; però assicura non aver mai sofferto di febbri. Queste datano dal settembre 1897, a tipo irregolare, intermittenti, e dileguantisi con profuso sudore: se ne liberò con l'uso di poca dose di chinina. Al 3 di novembre le febbri tornarono, non molto intense, ad accessi quotidiani, accompagnati da forte cefalea e cessanti con sudore profuso, ma ribelli alla chinina: talchè il 15 dello stesso mese l'infermo ricorse all'ospedale. Quivi la febbre cessò subito coll'amministrazione di qualche grammo di chinina. La urina fu riscontrata *scevra di albumina*. Mentre si considerava l'infermo come convalescente, il giorno 19 si notò edema della faccia, tumefazione del ventre, un certo grado di dispnea, urine sanguigne e fortemente albuminose.

La cefalea ricomparve intensissima e si aggiunse vomito ostinato; l'edema crebbe nei giorni seguenti, e si aggiunsero leggere epistassi. Il 25 novembre fu trasferito nella Clinica, dove all'esame obbiettivo si riscontrò edema generale, versamenti nella cavità toracica: leggero grado di ascite: *cuore normale*: milza ingrandita: urine scarse e caratteristiche di una nefrite acuta emorragica.

Ha accessi febbrili con abbondante reperto di piccole forme ameboidi apigmentifere nel sangue. Il giorno 26 si pratica un salasso di 250 cm³ di sangue dalla pedidia. Nel giorno seguente si nota un sensibile miglioramento nell'infermo, però il 28 la febbre compare nuovamente con peggioramento notevole. Si inietta chinina, e così nel giorno seguente, continuando poi l'uso del rimedio per os.

Mentre tutti i sintomi accennavano a cedere (diminuzione dell'edema e dei versamenti, aumento della quantità dell'urina; diminuzione del contenuto sanguigno e dell'albumina ecc.), e l'infermo si avviava lentamente verso la guarigione, il giorno 13 di dicembre fu ripreso da un nuovo attacco febbrile con esame di sangue positivo (piccole forme apigmentifere).

Fu poco dopo assalito da attacchi uremici convulsivi, che ne misero in imminente pericolo la vita: questi durarono circa 24 ore.

Oltre le cure d'uso (purganti, iniezioni sottocutanee di abbondanti quantità di cloruro sodico, 0,75 % ecc.), si amministrò generosamente la chinina per via ipodermica. Durante il periodo uremico le urine mostrarono le caratteristiche di una nuova acutizzazione del processo. Nei giorni seguenti, seguitando l'uso generoso della chinina e di eccitanti cardiaci, ecc., la malattia tendeva nuovamente a risolvere, quando si cominciò a notare che il liquido contenuto nella cavità pleurica di destra, già quasi del tutto riassorbito prima dell'attacco uremico, andava rapidamente aumentando, e contemporaneamente l'infermo era assalito da nuovi accessi febbrili, ma questa volta ribelli alla chinina e ad esame di sangue negativo rispetto agli ematozoi, ma con notevole leucocitosi. In questo stato le urine tornavano scarse, altamente albuminose e sanguigne, e l'infermo versava in stato gravissimo. Con un esame obbiettivo accurato e con numerose punture di saggio constatata la presenza di un essudato pleurico a molteplici loculi, di cui uno aveva dato luogo ad un piopneumotorace saccato, il 23 di dicembre fu praticata la costotomia con lavande disinfettanti del cavo pleurico. Sotto questo trattamento l'infermo man mano andò migliorando, e trovasi tuttora in Clinica aspettando la chiusura della breccia toracica. Le urine sono divenute molto abbondanti (3-4 mila cm³) a basso peso specifico, contenenti traccie di albumina con scarso sedimento, formato quasi esclusivamente da emazie.

Si nota un certo grado di ipertensione arteriosa: si segue ad amministrare giornalmente una piccola quantità di chinina allo scopo di impedire nuovi attacchi malarici: non si sono riscontrati più parassiti nel sangue, e, ad eccezione di qualche febbre legata evidentemente alle condizioni del cavo pleurico, l'infermo si è mantenuto apirettico.

Sebbene non si abbia ancora il diritto di ritenere che la lesione renale passi ad uno stato di forma cronica, pure, anche se una tale evenienza si verificasse, è da ricordare come oltre la malaria con i suoi accessi ripetuti, anche la grave complicazione toracica abbia influito sinistramente sul rene già infermo.

Diagnosi. — Nefrite acuta post-malarica. — Riacutizzazione del processo a recidive febbrili. — Piopneumotorace saccato. — Esito in raggrinzamento renale (?).

Per quanto è a mia conoscenza mancano, nella letteratura che ho avuto agio di confrontare, delle storie in cui la etiologia malarica sia stata così chiaramente dimostrata, come nei casi ora riferiti da me, nei quali mi sono trovato nella rara e fortunata circostanza di avere eseguito l'esame delle urine prima dell'attacco renale malarico.

Sicchè alla dimanda se la infezione malarica sia veramente capace di indurre nei reni delle alterazioni, io debbo rispondere affermativamente, sia per le lesioni acute, quanto per le croniche, sì primitive che secondarie. Certamente — e specie nelle forme croniche — non in tutti i casi che riporto mi sarà dato di poter dimostrare con tanta nettezza i rapporti etiologici. Ma ammessa una volta, sulla scorta di osservazioni sicure, come certa la etiologia malarica, io debbo a quella causa riportare tutti quei casi nei quali la infezione malarica campeggia così nella anamnesi, ed entra in rapporto così diretto coll'inizio e con lo sviluppo dei sintomi nefritici che, almeno col metodo col quale si è costretti a ragionare in patologia, il negare il rapporto tra causa ed effetto darebbe indizio di una critica inopportuna.

A voler sottilizzare troppo, anche altre intossicazioni, comunemente ritenute capaci di generare lesioni renali croniche, quali la sifilide, la gotta, l'alcoolismo, andrebbero messe al bando, poichè nei casi singoli, anche peggio che per la malaria, non è possibile quasi mai valutarne con esattezza il rapporto etiologico.

Stabilito dunque come sicuro il nesso causale, debbo ora addentrarmi nello studio delle varie forme sulla guida delle mie osservazioni, la maggior parte delle quali, abbreviate per non abusare dello spazio, riporto in calce al lavoro. Questi riassunti saranno accompagnati da qualche cenno critico, ed io confesserò quando la etiologia risulti dubbia.

In tutti i casi, nei quali mi fu possibile, la diagnosi di infezione malarica fu confortata dall'esame del sangue rispetto agli ematozoi patogeni. Procurai sempre di tenere a lungo i malati sotto l'osservazione, e molti ebbi agio di rivedere una o più volte, a varia distanza di tempo; nè ho da dimostrare quanto vantaggio potei trarre da questi casi.

In attesa di classificazioni delle nefriti più razionali di quelle adottate oggigiorno, mi atterrò alle divisioni più comunemente accettate, occorrendomi appena di rammentare come tra queste non esistano limiti netti. In seguito insisterò anche meglio nel concetto della impossibilità di scindere le varie forme tra loro.

*
* *

La comparsa più o meno passeggera di una certa quantità di albumina nelle urine dei malarici, senza fenomeni speciali, è nota da tempo. Io non accennerei neppure a queste *albuminurie* senza importanza clinica, tanto da passare spesso inosservate, analoghe a quelle che si ritrovano in molte altre malattie acute, se lo studio di questi casi non fosse interessante dal punto di vista della patogenesi, potendoci guidare alla comprensione delle vere lesioni renali. Già da alcuni si tende [p. es., LEYDEN (41) ECKSTEIN (27)] ad ammettere le albuminurie delle malattie infettive come il grado più lieve delle lesioni renali che in quelle possono occorrere; non solo, ma qui, come altrove, è difficile poter stabilire se una data forma rientri nella categoria delle albuminurie od in quella delle vere e proprie nefriti. Ed appunto nel caso nostro, poichè albuminurie non si manifestano solo durante il periodo febbrile, ma anche dopo di quello, il fenomeno in parola non rientra sempre nelle cosidette albuminurie febbrili.

Le albuminurie da malaria, sotto il qual nome io distinguerò la comparsa transitoria di albumina nelle urine, non accompagnata o quasi da elementi figurati, e senza fenomeni notevoli sull'organismo (quali edemi, ecc.), possono essere classificate in tre diverse categorie:

1. febbrili: sia che accompagnino o seguano immediatamente gli accessi malarici;
2. dopo cessata la infezione febbrile (a 2-4 giorni circa di distanza), per le quali io adotterei la parola di *post-malariche*;
3. in cachettici da malaria senza febbre.

Riporto qui tre esempi relativi appunto alle tre categorie or ora adottate:

OSSERV. 6ª (Maggio 1891). — Giotti Lazzaro, di anni 30. — Le urine di questo malato furono raccolte ogni 6 ore. Si nota albuminuria lievissima per tre volte: una volta in urine emesse subito dopo la febbre e altre due volte nel giorno seguente. Sempre prima del trattamento chinico.

Diagnosi. — Infezione malarica recidiva; febbre terzana. Albuminuria febbrile.

OSSERV. 7ª (Aprile 1893). — Bocchini Emilio, di anni 23. Dopo 4 giorni di distanza da accessi quotidiani (da terzana doppia: 8 accessi) troncati con la chinina, mentre si ha un certo grado di poliuria con alta eliminazione di materiali solidi, si nota una discreta albuminuria ($^1/_2$ $^0/_{00}$) che dura due giorni e mezzo.

Diagnosi. – Infezione malarica recidiva; terzana doppia. Poliuria ed albuminuria post malarica.

OSSERV. 8ª (Dicembre 1894). — Massimi Antonio di anni 25. Ha febbri da più che un anno quasi continuamente. È ridotto in condizioni deplorevoli: profonda anemia, edemi diffusi anche alla faccia, milza enorme; presenta delle febbri serotine (anemiche ?). Le urine che dimostrano una discreta poliuria (3000 cm^3 e più in media) ad alto peso specifico, contengono interrottamente delle lievi quantità di albumina. Sottoposto all'uso della mistura BACCELLI (*), l'infermo migliora notevolmente, l'albumina sparisce (15 giorni di osservazione).

Torna nell'agosto 1895 per un foruncolo al collo, che viene inciso. L'infermo non presenta più albuminuria; è cessata la poliuria; la milza è ridotta di volume; gli edemi scomparsi. Assicura non aver avuto più febbri malariche.

Diagnosi. — Cachessia malarica; poliuria; albuminuria transitoria.

Le albuminurie delle tre specie descritte non sono affatto frequenti, ed in questo la mia casuistica non va d'accordo con quella di molti altri autori.

Nello studio dei casi che mi servirono per le analisi sulla secrezione urinaria dei malarici, nei quali, volendo determinare l'azoto totale e l'urea, la ricerca accurata dell'albumina veniva eseguita sempre e non nelle urine complessive delle 24 ore, ma più frazionatamente, la presenza della albumina febbrile fu osservata con estrema rarità.

È vero che mi servii allora in grande prevalenza di forme miti (comuni terzane e quartane); ma neppure nello studio ulteriore di qualche centinaio di altri

(*) La composizione di questa mistura antimalarica usata largamente nei nostri ospedali è la seguente:

Solfato di chinina . . .	gm. 4
Tartrato ferrico-potassico .	» 10
Acido arsenicico puro . .	» 0.10
Acqua	» 300

casi di febbri anche gravi io potei riscontrarne una percentuale maggiore. Anzi io rivolsi in special modo le mie ricerche sui casi gravissimi (perniciose); ma rimasi meravigliato nel non trovare neppure in quelle la albuminuria più frequente.

La mia statistica totale darebbe circa il 6 per cento di albuminurie febbrili.

E più rara ancora è quella forma che chiamo post-malarica. Sebbene in molti casi studiassi accuratamente il fenomeno della poliuria post-malarica, e quindi la presenza dell'albumina nelle urine non sarebbe potuta sfuggirmi, pure non ne trovai che i 7 che riporto: il 2 per cento circa.

Alquanto più frequente è, secondo la mia casuistica, la comparsa dell'albumina in qua e in là nelle urine dei cachettici; ma la mia statistica va qui presa col beneficio d'inventario, perchè io, per lo studio delle lesioni renali, era molto facilmente indotto a scegliere il materiale di osservazione nei cachettici che si presentano pallidi, edematosi ed a prima vista assai sospetti di avere lesioni renali.

Questo fatto è tanto più meraviglioso, in quanto che *a priori* si dovrebbe aspettare che malati ridotti in tanto cattive condizioni di nutrizione, idroemici avessero con molta facilità una albuminuria, che va evidentemente interpretata come discrasica.

Le albuminurie febbrili sono transitorie, lievissime, quelle post-malariche, che si accompagnano spesso alla poliuria contemporanea, possono durare alquanto più a lungo, ed essere di intensità alquanto maggiore: quelle nei cachettici sono anche esse lievissime; ma non è raro il caso che possano protrarsi qualche tempo, mentre spariscono col migliorare delle condizioni generali, e l'esempio (caso n. 8) che ho riportato or ora lo dimostra chiaramente.

A queste albuminurie in individui ridotti in pessime condizioni di nutrizione ho rivolto una attenzione speciale, immaginando come il rene, sottoposto al lavorio continuo di dover epurare l'organismo dal veleno malarico, finisse per subire lesioni gravi e durature; insomma non fosse raro in questi casi lo stabilirsi di lesioni renali croniche.

Ebbi occasione di riavere sotto l'osservazione più d'uno di questi cachettici da malaria; ma in nessuno mi è stato dato di poter cogliere un tale passaggio. I riassunti delle storie che ora riporto dimostrano appunto come la azione deleteria della malaria esercitandosi ripetutamente in organismi già proclivi a presentare albuminurie non finisca per indurre sul rene lesioni durature. Non è inutile però che io faccia notare fino da ora come l'attossicamento dell'organismo sia in queste forme meno violento, sebbene più prolungato, che nelle infezioni malariche acute.

OSSERV. 9ª (Maggio 1893). — Orsini Enrico, di anni 40. È profondamente cachettico da malaria, ed ha febbri da varii mesi fino all'epoca dell'osservazione. Nella Clinica ha un solo leggero accesso febbrile per cui si dà subito chinina; ma presenta fino dal principio una discreta albuminuria ($^1/_2$ $^0/_{00}$ circa), senza sedimento, accompagnata da una discreta poliuria. Si osserva per soli 4 giorni, poi l'infermo vuole uscire quantunque albuminurico.

Torna dopo più che 2 anni con febbri gravi (forme estive nel sangue): si interviene subito con la chinina. L'infermo assicura che in questi due ultimi anni è stato bersagliato ancora più volte dalla malaria. Nell'urina si notano traccie evidenti di albumina nei soli due primi giorni di degenza. Quantità delle urine normale. Osservazione di 11 giorni.

Non si può ammettere tra la prima e la seconda osservazione l'esistenza di una nefrite cronica, poichè mancano i caratteri dell'urina, la ipertrofia di cuore, qualunque edema o disturbo proprio delle lesioni renali.

Diagnosi. — Infezione malarica recidiva: albuminuria post-malarica: albuminuria febbrile.

OSSERV. 10ª (Gennaio 1895). — Colucci Sante, di anni 33. Ha febbri malariche recidive: albumina nelle urine in tracce evidenti; dopo il 1° giorno si amministra chinina, cessa la febbre, e immediatamente dopo si manifesta una permanente poliuria (minimo 3000 cm³, relativamente ad alto peso specifico 1010-1016). Segue la albuminuria leggerissima con sedimento spesso negativo, talora con rari cilindri jalini, granulosi ed epiteliali e leucociti. Questo stato di cose dura un mese e mezzo, quando è preso da una polmonite intercorrente (durante la quale la poliuria appena diminuisce: minimo 1100, mass. 2600 cm³). La albumina cresce alquanto. Con la pulmonite cessa la albuminuria, e diminuisce alquanto la poliuria (mass. 3000). Si osserva in questo stato per circa un altro mese (solo negli ultimi 2 giorni si ha tenue albuminuria).

Torna alla fine di agosto (dopo 6 mesi) nuovamente con febbri malariche; dice aver sempre continuato ad avere poliuria, ma le urine sono senza albumina: manca ipertrofia di cuore.

Diagnosi. — Infezione malarica recidiva: albuminuria post-malarica.

Osserv. 11ª (Maggio 1895). — Spaziani Icilio, di anni 20. È affetto da malaria fino dai primi anni della sua vita, ed è uno dei tipi più spiccati di cachessia ed anemia profondissima. Ha edemi malleolari che spariscono con la giacitura supina. Le urine da principio sono di quantità normale con tracce di albumina, che talora intermettono: sedimento negativo, tranne qualche cilindro jalino. Con una cura ricostituente (mistura Baccelli) migliora dopo un mese circa; l'urina aumenta (superando i 2000 cm³), e l'albumina si rende sempre più scarsa ed intermittente. Le cose durano così un altro mese circa, e poi si licenzia (notare che due accessi febbrili intercorrenti, con tutta probabilità malarici, aumentano alquanto l'albumina).

Torna all'ospedale nel gennaio 1896: non fu visto da me. Seppi solamente che, presentatosi sotto l'aspetto di un comune cachettico da malaria, fu trascurata l'analisi delle urine.

Uscito dall'ospedale, e recatosi nuovamente in località insalubri, è assalito da altri accessi malarici febbrili; ricade in condizioni deplorevoli, ma gli edemi si limitano sempre ai malleoli. Torna in novembre 1896; le urine sono piuttosto scarse con tracce di albumina a sedimento negativo. Dopo un mese di cura ricostituente aumenta l'urina (talora sopra la norma), e l'albumina sparisce completamente negli ultimi 15 giorni dell'osservazione, che dura in complesso 2 mesi. L'esame accurato dei sintomi e degli organi fa escludere una nefrite cronicissima.

Diagnosi. — Cachessia da malaria; albuminuria.

Però io non potrei escludere la possibilità del passaggio di una semplice albuminuria ad una vera nefrite, e la storia seguente potrebbe dimostrare come la malaria, che non ha avuto alcun effetto una prima volta sul rene, dia più tardi un'albuminuria ostinata, la quale, specie se trascurata, potrà forse essere il punto di partenza di una lesione renale permanente.

Osserv. 12ª (Ottobre 1894). — Latuilli Angelo, di anni 17. Nella prima osservazione del 1894, affetto da poco tempo da quartane, rimane nell'ospedale 88 giorni a causa della ostinatezza delle febbri. Le urine esaminate giornalmente si riscontrano sempre prive di albumina.

Contrae nuovamente le febbri nel settembre 1895; entra nell'ospedale nell'ottobre. Si constatano nel sangue delle forme quartanarie: l'infermo è molto anemico, con milza molto grande, non edemi. Si nota albuminuria intermittente, ma le intermittenze non coincidono con le apiressie. Si dà la chinina, ma la albuminuria si ripresenta anche dopo le febbri, ed esce dopo 23 giorni di degenza con albumina nelle urine in quantità del $1/2$ ‰.

Diagnosi. — Infezione malarica recidiva: febbre quartana. Albuminuria febbrile e post-malarica.

La divisione tra febbrili e post-malariche non è, naturalmente, netta, poichè, come già abbiamo veduto nelle storie riportate, in alcuni il fenomeno, comparso durante le febbri, si prolunga anche dopo.

Quanto all'età, si riscontra una spiccata prevalenza negli individui giovani ad esserne affetti. Riguardo all'epoca, le mie osservazioni dimostrano come si possano verificare in tutte le stagioni (*).

*
* *

Lo studio delle albuminurie ci conduce gradatamente a quello delle vere *lesioni renali acute* nella malaria. La storia or ora riportata (oss. 12ª) ci dimostra, come altre, la difficoltà di stabilire il limite ove non si debba più parlare di albuminuria, bensì di nefrite.

Poichè però, per intelligenza di linguaggio, è pur necessario adottare una classificazione, debbo dichiarare che mentre alcuni autori hanno battezzato col nome di semplici albuminurie i casi accompagnati da edemi e da elementi figurati nelle urine, io ho creduto di riportare quei fenomeni alle nefriti acute leggere.

La complicanza renale acuta nella malaria interviene in vario ordine di tempo. Accompagna la infezione febbrile o la segue immediatamente o alla distanza di qualche giorno, quando gl'infermi si considerano come guariti;

(*) La Osserv. 29ª riferita più sotto può dimostrare le lesioni istologiche che si ritrovano in quest casi di semplici albuminurie. Dopo parlato delle albuminurie mi riesce acconcio di far notare che mai io osservai zucchero nelle urine dei miei infermi. Sicchè io posso, insieme ad altri autori che si sono occupati seriamente di uroscopia nella infezione malarica, quali il Mossé, negare qualunque rapporto tra malaria e glicosuria. Antiche osservazioni, riferite da qualche trattatista, e tendenti a provare il contrario, si basano evidentemente su metodi errati.

a questi ultimi casi appartiene il nome di *post-malarici*. L'attacco renale è in genere mite. In regola è la comparsa di un edema più o meno diffuso, specie alla faccia, il sintoma che richiama l'attenzione sulle urine, le quali sono alquanto diminuite di volume, di colore un poco più scuro del normale, contenenti una quantità non trascurabile di albumina, ma non eccessiva, con sedimento più o meno abbondante di emazie, cilindri jalini ed epiteliali, epitelî renali e qualche leucocito. La forma in generale non è accompagnata da gravi disturbi generali, talchè può anche passare inosservata all'infermo ed al medico poco attento. L'aumento della tensione arteriosa, la dispnea e l'ambascia e qualche sintomo uremico, tra cui specialmente la cefalea ed il vomito, accompagnano spesso questo attacco renale. Se l' infermo è sottoposto ad una dieta adatta, e se è tenuto in riposo a letto, e, sopratutto, se non è assalito da nuovi accessi febbrili malarici, la forma dilegua completamente col sopravvenire di un discreto grado di poliuria nel lasso di un mese circa od anche meno. La maggior parte dei casi riferiti da me col nome di nefriti acute leggere, presenta con qualche varietà l' immagine or ora descritta.

Ma altra volta l'attacco renale è più violento, e si ha il quadro della cosidetta *nefrite acuta emorragica*, con urine scarse, fortemente sanguigne, edemi notevoli, sintomi generali gravi. La osservazione 5ª, già riferita, appartiene a questo tipo

Se durante lo svolgersi della forma renale, accade che l'infermo venga colto da un nuovo attacco malarico febbrile, come avviene non raramente, i fenomeni peggiorano, ed in genere notevolmente, talchè se ancora fosse possibile di dubitare di lesioni renali direttamente causate dalla malaria, nessuno potrebbe negare l'effetto disastroso di attacchi intercorrenti di febbri su una forma renale già stabilitasi. Meglio che tutti dimostra questo nesso il caso n. 5 (v. pag. 204), nel quale durante una forma emorragica acuta in via di miglioramento il riaffacciarsi della infezione malarica febbrile, con esame di sangue positivo, una volta si accompagnò ad un peggioramento evidente, ed una seconda ad un attacco uremico gravissimo, che mise in forse la vita dell' infermo. La storia seguente, tra le altre, può servire a confermare questo punto così interessante per il medico.

OSSERV. 13ª (Dicembre 1895). — Pascucci Enrico, di anni 14. Non risulta nella anamnesi alcuna causa di nefrite. È malarico da molto tempo; ma l'attacco presente data da pochi giorni. L'esame del sangue è positivo rispetto ai parassiti della malaria (forme ameboidi senza pigmento; semilune). Stato piuttosto grave.

All' ingresso l'albumina nelle urine si ritrova in traccie anche prima dell' intervento con dosi generose di chinina. Ha, anche dopo la somministrazione del farmaco, qualche accesso febbrile. Dopo qualche giorno i sintomi renali si accentuano: ha urina scarsa, non sanguinolenta (200-500 cm^3), forti edemi, affanno, impossibilità di urinare spontaneamente, abbattimento, cefalea: ascite, idrotorace, debolezza cardiaca. L'albumina è in discreta quantità, circa 2 $^0/_{00}$, con emazie, leucociti e cilindri nel sedimento. Si amministra caffeina. Dopo 10 giorni tutto volge al meglio: aumento dell'urina, diminuzione dell'albumina e degli edemi; e le condizioni si mantengono immutate anche dopo nuovi accessi di febbre (4 giorni con esame di sangue positivo). Dopo altri 10 giorni circa comincia una vera poliuria (2000-2500 cm^3), e l'infermo si avvia a guarigione; l'albumina è ridotta a tracce

Mentre chiedeva di esser licenziato, credendosi guarito, è preso nuovamente da febbri malariche; le urine divengono sanguigne, nel sedimento si riscontrano quasi esclusivamente emazie, e l'infermo assume nuovamente tutto l'aspetto di un nefritico acuto, tranne che gli edemi non sono diffusi. Si interviene con la chinina. Dopo circa 15 giorni l' infermo si avvia a guarigione, ma nell'urina permangono ancora tracce di albumina (ad un mese di distanza dal nuovo attacco febbrile) Poi si segue ancora per altri 20 giorni: durante i quali si nota poliuria, assenza completa di albumina e guarigione definitiva.

Diagnosi. — Nefrite acuta con ricaduta sotto nuovi accessi di febbre.

Però, sebbene le cose di regola si svolgano così, a nuovi attacchi febbrili non segue necessariamente un peggioramento: e lo stesso caso or ora riferito ha mostrato nessuna reazione ad una prima recidiva di febbri. Anzi, come avviene spesso in patologia, non sempre alla medesima causa segue lo stesso effetto: valgano a dimostrarlo quei soggetti già colpiti da nefrite acuta da malaria, nei quali nuove infezioni febbrili ripetentisi a varia distanza dalla guarigione dell'attacco renale risparmiano completamente il rene.

Ciò si verifica appunto, tra le altre, nella osservazione 2ª, già riportata, come pure nella seguente.

OSSERV. 14ª (Agosto 1897) — Frati Remo, di anni 16. È stato all'ospedale, con febbri da malaria e nefrite acuta, dal 7 gennaio 1896 al 13 febbraio dello stesso anno. Sebbene non fosse sotto la mia osservazione diretta, posso garantire l'esattezza della diagnosi che fu fatta dal medico del quartiere. Lasciò l'ospedale migliorato, sebbene le urine fossero ancora albuminose.

Torna nell'agosto 1897, a più che un anno e mezzo di distanza dalla nefrite acuta, con febbri da malaria sicuramente constatate Nelle urine non si riesce a scoprire nessuna traccia di albumina.

Diagnosi. — Nefrite acuta da malaria. Recidiva di febbri malariche senza lesione renale.

Constatata la poca frequenza degli attacchi renali nella infezione malarica, era naturale il ricercare con l'attento esame dei casi se negli individui colpiti si potesse invocare anche qualche concausa, insomma, il rene presentasse un *locus minoris resistentiae*: così come il ROSENSTEIN ci riferisce che nei suoi malarici nefritici mancava alla febbre lo stadio del sudore. Nella numerosa casuistica mi è bensì occorso osservare una quantità di quegli epifenomeni che, accompagnando le febbri da malaria, fanno sì che ciascun infermo presenti una immagine differente dall'altro: quali mancanza o esagerazione del brivido o del sudore, disturbi gastro-intestinali di varia natura, lievi catarri bronchiali, diuresi scarsa od abbondante, emissione di urine tenui o concentrate, sedimentose o no. Ma nessuno di questi epifenomeni ho notato compagno necessario o frequente delle forme che decorrevano con lesioni renali; sicchè non posso segnalare alcun dato positivo la cui comparsa metta in guardia il medico per la temuta complicazione. Dal lato etiologico però non è raro che entrino in giuoco cause reumatizzanti, le quali certo possono avere avuto influenza sullo svolgersi della forma; ma che l' intervento di queste non sia affatto necessario chiaramente dimostrano le storie, già riferite, di quegli individui nei quali la lesione renale si svolse fino dal principio nell' ospedale. Del resto, nel caso speciale della malaria è forse più difficile che in altre infezioni valutare anche approssimativamente l'azione delle così dette cause reumatizzanti, poichè quasi tutto il materiale di osservazione è tratto dai lavoranti la terra. Nel caso seguente ad esempio non si può trascurare l'importanza del fattore in parola.

OSSERV. 15ª (Gennaio 1895). — Cortellini Maria, di anni 20. A 18 anni ebbe la scarlattina, ma questa non può essere invocata come causa, almeno diretta, della lesione renale presente, non solo perchè per due anni è stata completamente bene, quanto perchè si tratta di una forma acuta, che termina con la guarigione (e non cronica acutizzata). Due mesi fa ammalò di febbri malariche che durarono otto giorni, e cessarono con somministrazione di chinina, però lasciando uno stato di notevole prostrazione nell' inferma. Dodici giorni fa, durante il lavoro, fu colta da un forte acquazzone che la bagnò completamente: due giorni dopo si accorse di aver gonfia la faccia e più tardi anche gli arti inferiori, talchè si decise di venire all'ospedale, dove fu accolta al decimo giorno dall' inizio della malattia

Si riscontra una forma non grave di attacco renale; urina di quantità normale, non sanguigna; poca albumina: massimo 1 ‰; sedimento di abbondanti emazie, epitelî renali e cilindri in discreta quantità. Edemi abbastanza diffusi, versamenti cavitari; cefalea; qualche vomito; leggiere elevazioni febbrili serotine. Mentre si avvia a guarigione si riaccende d'un tratto la febbre (con esame di sangue positivo rispetto alla malaria: forme estive); aumenta l'albumina, diminuisce la quantità delle urine, e l' inferma peggiora. Cessa la febbre con la chinina e con la mistura BACCELLI. Le urine tornano gradatamente normali. Sospesa la terapia, l'inferma è colta nuovamente da un accesso malarico, sotto il quale torna l' albuminuria con cilindri ed epitelî nel sedimento. Si interviene di nuovo con la chinina con che si ha definitiva guarigione.

Anche ammessa la causa della nefrite fuori della infezione malarica, si vede come questa abbia diretta influenza sulla forma renale.

Diagnosi. — Nefrite acuta (post-malarica?).

Di capitale importanza per il medico è di stabilire se la complicazione renale sia maggiormente a temersi in alcune date specie di forme malariche. Stando alle mie osservazioni, io debbo ritenere come erroneo l'ammettere che la nefrite acuta sia più volentieri compagna delle infezioni malariche gravi: quantunque, come ho detto altrove, io abbia con speciale predilezione seguito molti dei casi di perniciosa occorsi nell'Ospedale di S. Spirito negli ultimi anni, non ho affatto riscontrato in questi una prevalenza speciale di colpiti da nefrite. La complicazione renale nelle perniciose è tutt'altro che ovvia, quantunque *a priori* sembri che in queste se ne verifichino, meglio che nelle altre forme le condizioni favorevoli per lo svolgimento. Le maggior parte della mia casuistica riflette infezioni malariche non

gravi, e tanto le così dette forme primaverili (terzane, quartane), quanto quelle così dette estive; forse si nota una leggera prevalenza di queste ultime.

Nè migliori criterî differenziali ho potuto trarre da altri caratteri relativi alla infezione malarica: la nefrite sopravviene ugualmente negli attaccati da poco dalla infezione, quanto in quelli che lo furono lungamente e più volte: sebbene in questi ultimi, per il ripetersi di una infezione che, sia pure raramente, è al caso di determinare lesioni renali, sia più a temersene il pericolo. Nè queste si riscontrano con speciale predilezione in individui sui quali la malaria ha determinato disturbi gravi di nutrizione; perchè mi è occorso di dire già altrove, come neppure le semplici albuminurie sieno più frequenti negli individui profondamente idroemici, edematosi per cachessia malarica.

In rapporto alla stagione la mia statistica mi dà casi di nefriti acute in tutte le epoche dell'anno, però con prevalenza maggiore sullo scorcio dell'autunno e sul principio dell'inverno.

Ma una caratteristica veramente accertata in queste lesioni renali da malaria è la prevalenza dei colpiti fra gli individui giovani. La mia statistica (delle forme acute) mi dà su 28 casi: 8 sotto i 20 anni, 10 dai 20 ai 30, 8 dai 30 in su. Ma anche più che alle mie osservazioni, fatte in un ospedale di adulti, debbo attenermi qui alle relazioni che ebbi da molti medici esercenti in località malariche (specialmente Paludi Pontine), che concordemente mi assicurarono le complicazioni renali osservarsi con minore rarità sui ragazzi. Anche il Ferreira (28) ritiene la nefrite una complicanza frequente della malaria infantile.

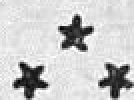
Nel parlare delle forme di nefrite acuta, compagne della infezione malarica, io non devo tacere come alcune volte si presentino degli individui con tutta l'apparenza esterna di nefritici, mentre le urine non mostrano la più lieve traccia di albumina. Occorre talora, in seguito ad infezioni malariche febbrili, di notare in alcuni individui un edema acuto e generalizzato di alto grado. Questo anasarca va bene distinto dagli edemi che si riscontrano nei cachettici da malaria; poichè in questi si tratta di individui profondamente anemici in seguito a febbri ripetute ed ostinate, con i più alti gradi di iperplasia splenica, i cui gonfiori stabilitisi con lentezza, si esplicano con predilezione nelle parti declivi del corpo; mentre l'anasarca di cui intendo parlare invade in modo acuto, generalizzato, individui che la malaria non ha ancora ridotto nello stato deplorevole dei cachettici. Ebbi recentemente occasione di osservare uno di questi casi, e debbo rimpiangere la perdita delle note relative, che mi obbliga a fidarmi unicamente della mia memoria. Trattavasi di un giovane, robusto, in buono stato di nutrizione il quale si presentò all'ospedale, spaventato per la comparsa rapida di un edema, generalizzato ed intenso, specie alla faccia, raccontando di essere stato affetto fino a pochi giorni innanzi di infezione malarica acuta febbrile. Si credette dai sanitari trattarsi di un caso netto di nefrite acuta, ma con meraviglia di tutti, nè allora, nè in seguito le sue urine contenevano albumina. Nonostante ciò, si ritenne opportuno di sottoporlo alle cure igienico-dietetiche che si sogliono usare per i nefritici acuti, ed in pochi giorni se ne ebbe la guarigione. Casi simili sono al certo rarissimi nei nostri ospedali; ma sembra, a quanto mi riferirono i medici che esercitano nelle Paludi Pontine, che ivi si abbia occasione di osservarne qualche esempio, che si presenterebbe al cominciar dell' inverno, e spesso in seguito ad influenze reumatizzanti sicuramente constatate. Un caso del genere, di anasarca acuto non accompagnato da albuminuria, mi fu mostrato dal dott. Tosti in Sezze, in occasione di una mia breve gita colà. Il seguente potrebbe essere classificato in questa categoria.

Osserv. 16ª (Dicembre 1896). — Zarletti Ettore, di anni 28. Ebbe le prime febbri malariche nel 1894. Fu ripreso dalle febbri nell'agosto 1895 che, ostinatissime e spesso ribelli anche alla chinina, lo perseguitarono fino al gennaio 1896: nel novembre 1895 notò tumefazione del ventre ed edemi, i quali erano più persistenti alla faccia che altrove. Nella primavera seguente cessarono le febbri, l' infermo si sgonfiò, e stette bene fino all'agosto 1896: quando fu preso da forte febbre che l' infermo caratterizza come continua, della durata di 8 giorni. Guarì colla chinina: non ebbe edemi. Nell'ottobre, dopo aver preso forti bagnature, ebbe una febbre con intensi brividi iniziali: prese della chinina. Il *giorno seguente notò edema generale* per tutto il corpo. La febbre tornò con tipo ora terzanario, ora quartanario ostinata fino all'ingresso, all'ospedale (15 dicembre). Durante questa ultima recidiva l' infermo si accorse di avere intensa poliuria, con urine torbide nei giorni febbrili.

All'ospedale si constatano: grande pallore, un certo grado di deperimento, ma non molto notevole, milza enorme, versamenti cavitari, anasarca: non ha febbre: ha poliuria intensissima (dai 4 ai 6 mila cm³) con peso specifico relativamente alto (tanto che, ridotto, dà 1027-1047!). Questa poliuria è permanente, e non sta solo in relazione collo sparire degli edemi. Si osserva per un mese, nel quale è trattato con dieta lattea e ricostituenti (mistura BACCELLI). La albumina ricercata accuratamente è sempre assente. Esce migliorato, ma gli edemi non sono ancora spariti del tutto.

Appena fuori dell'ospedale fu assalito da febbre, talchè, solo dopo un giorno di assenza, dovè esservi raccolto nuovamente. Gli edemi erano aumentati: l'esame del sangue fu positivo rispetto ai parassiti della malaria (piccole forme ameboidi senza pigmento); però la febbre, quantunque non si intervenisse con la terapia, non si ripresentò: durante la febbre, che durò 2 giorni, sparì la poliuria, la quale riapparve subito dopo intensissima: non albuminuria. Sottoposto alla stessa cura ricostituente, esce dopo un altro mese di degenza migliorato nella anemia, con edemi quasi spariti. Segue la poliuria.

Diagnosi. — Infezione malarica recidiva: anasarca acuto e permanente. Poliuria senza albuminuria.



Se, come ho detto di sopra, la massima parte degli attacchi renali acuti che accompagnano o seguono la infezione malarica finiscono con la guarigione, si danno dei casi nei quali la forma passa ad uno stato cronico; e questa possibilità è tanto più probabile quando o sopravvengono ulteriori attacchi febbrili malarici, o l'infermo non segua le regole igienico-dietetiche appropriate. Un esempio molto dimostrativo del genere può essere il caso n. 3 (pag. 203), la cui osservazione si è prolungata — in due differenti degenze all'ospedale — per 9 mesi; l'altro caso n. 5, ivi pure riferito, è meno dimostrativo, già perchè ancora la forma non può dirsi definitivamente inguaribile, ma specialmente per la complicanza del pio-pneumotorace, che non può non avere agito ostilmente, con i suoi prodotti di riassorbimento, sul rene già malato. Ma nella mia raccolta anche altri casi dimostrano chiaramente il passaggio da una forma acuta ad una cronica. Più d'uno poi si è sottratto all'osservazione quando l'albumina, o da sola o accompagnata da altri sintomi, permaneva ancora sia pure in tracce nelle urine; sicchè in taluno forse, noncurante dei consigli del medico, si sarà alla fine stabilita una forma cronica. Adunque, non fosse che mediatamente per passaggio dalle acute, saremmo costretti ad ammettere delle *nefriti croniche* nella infezione malarica; molte però di quelle hanno mostrato l'esito nella forma di raggrinzamento renale, sulla quale mi tratterrò più tardi. Ma con l'esempio riportato a pag. 203 (caso n. 1) ho dato, mi sembra, la dimostrazione sicura come la infezione malarica possa essere il punto di partenza di una nefrite primitivamente cronica del tipo delle così dette *parenchimatose*. Talora però, quando non si abbia la fortuna di assistere allo svolgersi della forma fino dal principio, si resta indecisi se una forma cronica, che si riscontra nella fattispecie, sia stata preceduta da una forma acuta, ovvero sia fino dal principio sorta come tale. Questo dubbio è legittimo, ad esempio, nella storia seguente:

OSSERV. 17ª (Marzo 1892). Torcigliani Serafino, di anni 9. Ha sofferto il morbillo quando era in fasce, ma sembra che poi sia stato bene fino all'età di 6 anni e mezzo, quando fu colto da febbri da malaria, che lo hanno tormentato per circa 2 anni. Nel mese di febbraio 1891 il bambino lentamente cominciò a gonfiarsi alla faccia e alle gambe, per la qual cosa fu ricoverato all'ospedale di S. Spirito, e vi rimase 66 giorni, dal 19 marzo al 24 maggio, con la diagnosi di nefrite acuta. Ne uscì notevolmente migliorato. Riebbe qualche febbre, e, manifestatisi nuovamente gli edemi, fu condotto all'ospedale dei Fatebenefratelli, ove rimase 25 giorni con diagnosi di nefrite. Uscito migliorato, ha però sempre sofferto di affanno e di dolore alla regione cardiaca; gli edemi invece erano diminuiti.

Siccome si può escludere con certezza la nefrite acuta durante il morbillo, la unica causa da incolpare è la malaria che ha tormentato per 2 anni di seguito il nostro infermo. Sebbene all'ospedale, la prima volta che l'infermo è entrato, sia stata fatta diagnosi di nefrite acuta, sembra piuttosto dal racconto si tratti di una forma cronica fin dall'inizio. In ogni modo, la forma è passata a cronica.

Quando entra in Clinica, marzo 1892, ha urine sanguigne, normali per quantità; non edemi; cuore alquanto ipertrofico: durante la degenza le urine si fanno abbondanti (fino a più di 2000 cm³ a basso peso specifico) con albumina variabile dal $^1/_2$ al 3 ‰, con abbondanti emazie nel sedimento, leucociti, scarsi cilindri epiteliali e granulosi, epiteli renali; esce migliorato nello stato generale e nelle sofferenze subbiettive, ma le condizioni dell'urina rimangono invariate (esce il

9 maggio). Durante questa degenza non è stata mai amministrata la chinina: si sono praticati impacchi d'olio caldo, e si è dato il citrato di ferro ammoniacale (secondo usa il Prof. BACCELLI) alla dose di 20 centig. al giorno, con che aumentarono notevolmente il numero dei globuli rossi e l'emoglobina. Dal registro della sala anatomica dell'ospedale di S. Spirito deduco, come l'infermo, ricoverato ancora una volta nell'ospedale nell'aprile 1897, muore il 6 maggio, con la diagnosi anatomica di nefrite cronica, ipertrofia e dilatazione di tutto il cuore.

Diagnosi. — Nefrite cronica (da acuta?) con esacerbazioni.

Altra volta poi non è possibile escludere il dubbio che più che di una forma acuta si tratti di una riacutizzazione di una cronica latente. Ad illustrare questa possibilità valga di esempio il caso seguente:

OSSERV. 18ª (Maggio 1897). — Tempesta Francesco, di anni 50. Ha sofferto febbri malariche quasi annualmente, dai 13 anni fino ad ora. Già da molti anni ha notato che alle febbri seguiva comparsa di edemi; i quali con tutta probabilità erano cachettici, poichè nel dicembre 1890 riparò nell'Ospedale di S. Spirito, e vi rimase 37 giorni, con diagnosi di infezione malarica cronica senz'altro, mentre una lesione renale in un edematoso non sarebbe sfuggita. Sembra che da quell'epoca, quantunque attaccato ancora ripetutamente da accessi malarici, non abbia avuto più edemi, almeno notevoli.

Ultimamente, pur trovandosi assai deperito, ma senza edemi, ai 4 di maggio ha ripreso le febbri quartane, e dopo ha notato edemi tanto agli arti inferiori, quanto ai superiori, affanno, tosse, che lo hanno ridotto all'ospedale, dove fu constatata febbre, dispnea, affanno, edemi diffusi, urine scarse, sanguigne, con molta albumina e cilindri, specialmente ematici nel sedimento; stato grave. Migliorò rapidamente con la somministrazione della chinina e con dieta adatta. All'epoca della mia osservazione (15 giorni dopo l'ingresso all'ospedale) la forma ha tutto l'aspetto di una nefrite acuta in via di risoluzione. Si ha una leggiera poliuria, il sedimento dell'urina è scarso (emazie, cilindri, qualche epitelio renale), l'albumina poca, e il benessere dell'infermo si accentua sempre più. Si segue ad osservare l'infermo per qualche tempo (esce dopo 2 mesi complessivi di degenza), e tutto è tornato normale: (sempre però permane una cachessia accentuata); anche le urine, ad eccezione di una traccia minima, appena riconoscibile, di albumina, senza sedimento, ciò che non esclude il sospetto si potesse trattare di una forma cronica acutizzata. Manca per ammettere questa una ipertrofia di cuore, ma questo dato negativo ha un valore assai scarso, trattandosi di un cachettico.

Diagnosi. — Nefrite acuta (o cronica acutizzata?)

Ma talora le forme renali non presentano tutte le solennità di fenomeni che accompagnano le nefriti nettamente acute, ma neppure hanno quello svolgimento subdolo e lento che distingue le forme croniche; sicchè ad esse converrebbe bene il nome di *subacute*. Il caso seguente può servire come esempio del genere:

OSSERV. 19ª (Ottobre 1895). — Renzopaoli Leone, di anni 15. Manca nella anamnesi qualunque causa che possa dar luogo a lesioni renali. La malaria è certa, e data dall'agosto 1895 a forma di febbre quotidiana fino all'ottobre (esame sangue positivo), quantunque abbia sempre preso un poco di chinina. Durante queste febbri e non prima (dopo circa un mese), notò che le urine erano sanguigne e la faccia e gli arti edematosi.

Si rimane incerti se la nefrite abbia esordito in un modo acuto; veramente non sembra dalla anamnesi ci sia stato il quadro di una vera nefrite acuta con edemi sorti all'improvviso: scarsità di urina, stato grave; anzi pare che fino all'ingresso all'ospedale abbia portato in piedi la sua malattia; però non si può stabilire con sicurezza se si tratti di nefrite cronica dal principio.

Quando entra all'ospedale (si può stabilire che la lesione renale dati circa da due mesi) ha già discreta ipertrofia del cuore sinistro con rinforzo del 2° tono aortico. È fortemente edematoso, febbricita. Le urine sono altamente sanguigne, ma non scarse, anzi abbondanti (sui 3000 cm^3) con circa il 2 ‰ di albumina, con cilindri di tutte le specie e cellule sanguigne. Spariscono le febbri, e diminuiscono gli edemi, ma le urine si mantengono sempre fortemente sanguigne e abbondanti, con un poco meno di albumina. Così procedono le cose per circa due mesi. Dopo un altro mese circa, gli edemi sono scarsi, le urine di quantità normali con poca albumina, ma sempre sanguigne. Così per un altro mese. Nel dicembre, quarto mese di malattia, le urine aumentano nuovamente (2000 cm^3 circa), il sangue e l'albumina sono ridotti a tracce, e così fino a mezzo marzo del 1896, quando esce molto migliorato.

È a notare come in questo caso furono eseguite giornalmente per un mese e mezzo di continuo iniezioni di 1 gm. di bimuriato di chinina, se non con effetto benefico, tuttavia senza aggravamento della forma renale.

Diagnosi. — Nefrite subacuta; passaggio allo stato cronico di raggrinzamento.

Nel complesso, adunque, ci è già occorso di notare relazioni così intime, gradi di parentela così stretti tra le forme acute e quelle croniche da malaria che lo scindere nettamente l'una dall'altra le due categorie può sembrare qui più che

altrove artificiale. E tanto più il lettore resterà convinto di ciò, se rifletterà all'andamento della maggior parte delle forme acute che io ho battezzato come leggiere. Queste mancano delle solennità fenomenali che competono ad una nefrite emorragica acuta, per esempio scarlattinosa, e sono caratterizzate invece da un esordire subdolo, accompagnate in genere da così scarsi disturbi che possono anche completamente sfuggire: terminano in genere dopo pochi giorni senza lasciare traccia di sè. Ma se, o nelle recidive di febbri, o nelle cattive condizioni di ambiente, o infine in quel complesso di incognite che siamo costretti chiamare predisposizione individuale, si verifichino cagioni per le quali il rene non si trovi in grado di compiere la *restitutio in integrum*, la forma iniziatasi, senza cambiar di carattere, diventerà permanente.

Il caso n. 1, riportato a pag. 203 come uno dei più dimostrativi per una nefrite malarica primitivamente cronica, in che differisce da tanti altri, classificati tra gli acuti, se non per la mancata guarigione? E analogo ad esso può essere, tra gli altri, il seguente:

OSSERV. 20ª (Gennaio 1895). — Proietti Giulio, di anni 26. Nulla esiste nella anamnesi che possa aver relazione con una lesione renale. Nell'agosto 1894 è stato colto da febbri terzane, guarite con la chinina. Nell'ottobre dello stesso anno fu ricoverato nell'Ospedale di S. Spirito, ove fu fatta diagnosi di pleuro-pulmonite, dalla quale uscì guarito, e quindi devesi ritenere fino allora immune da lesione renale, che difficilmente sarebbe sfuggita ai sanitari. Nel novembre è côlto nuovamente da febbri malariche fino al momento dell'osservazione, quando è costretto a ricorrere all'ospedale per le febbri ostinate e per gonfiori alle gambe ed alla faccia, che si presentano ora per la prima volta.

Nei primissimi giorni si notano edemi non molto pronunciati; urine piuttosto scarse con notevole quantità di albumina (10 ‰), sedimento di scarsi cilindri jalini, talora con qualche epitelio renale, rari epiteli renali staccati, cellule bianche e rosse del sangue. Poi la diuresi aumenta (arrivando alla quantità normale): l'albumina si aggira sul 2 ‰: il sedimento si mantiene presso a poco immutato: mentre gli edemi spariscono, e non si nota nulla di anormale negli organi interni (tranne una discreta diarrea): e così per un mese e mezzo, fino alla metà di febbraio 1895.

Si torna a vedere l'infermo verso il decembre 1895: assicura non aver avuto nessun disturbo tranne una profusa epistassi nell'estate, è rientrato nell'ospedale per tosse ed affanno: non ha mai avuto edemi: è abbastanza anemico: si nota una leggera ipertrofia di cuore e aumento della tensione arteriosa. Si osserva per circa tre mesi, e si nota sempre poliuria (2-3 mila cm^3) con notevole quantità di albumina (2-3 ‰) e scarsissimo sedimento di cilindri jalini e leucociti.

Diagnosi. — Nefrite acuta (o cronica fino dal principio?): tendenza a raggrinzamento renale: probabile complicanza di degenerazione amiloide.

Io ripeterei qui le parole del SENATOR, pronunciate al Congresso di Mosca nel 1897 (18): che cioè, in fondo, le cause della forma cronica della flemmasia renale sono le stesse che quelle della nefrite acuta, con questa sola differenza che nella prima agiscono più lentamente, con attacchi successivi.

Non intendo affatto con quanto son venuto esponendo che si abolisca la distinzione fra nefriti acute e croniche nella malaria, raggruppandole tutte in un fascio; poichè quella divisione ha, non fosse altro, un grandissimo valore nella pratica medica a distinguere lesioni guarite o guaribili da quelle inespiabili; ho voluto solamente dimostrarne la comunanza dell'origine, dell'esordio e del decorso.

Mi resterebbe ora a descrivere l'andamento speciale di queste forme croniche. Ma dallo studio accurato della mia casuistica io non ho potuto trarre alcun che di caratteristico, nè al letto dell'infermo, nè al tavolo anatomico che distingua le malariche dalle comuni forme di nefriti croniche. Esse decorrono con tutto quel treno di fenomeni che si raggruppano intorno al quadro clinico, così svariato, della così detta nefrite cronica parenchimatosa, caratterizzata anatomicamente dal così detto grosso rene bianco, rosso, variegato con lesioni del parenchima e del tessuto interstiziale più o meno diffuse. L'edema vi si riscontra in genere notevole: nè è a meravigliare, riflettendo che la comparsa di quello può già aversi nella malaria cronica senza nefrite: più di una volta verificai l'apparire ostinato degli edemi al cominciare dell'inverno, e il dileguare di essi nella estate ad onta di ulteriori attacchi febbrili (vedi ad esempio il caso n. 69 riferito alla fine del lavoro). Una particolarità però si accompagna con molta frequenza alle nefriti croniche da malaria ed è la degenerazione amiloide del rene, sulla quale mi tratterrò tra breve con qualche diffusione.

*
* *

Dalle nefriti croniche parenchimatose va distinta, naturalmente anche qui senza un limite netto di passaggio, la *nefrite cronicissima* o *raggrinzamento renale*, o *nefrite interstiziale cronica* (*Schrumpfniere* dei tedeschi), che, almeno nella sua esplicazione classica, presenta note cliniche ed anatomiche caratteristiche. Si danno di queste forme nella infezione malarica?

Nessun dubbio può esistere per lo stabilirsi di un raggrinzamento renale secondariamente, come esito di una forma acuta, subacuta o cronica parenchimatosa. In molti casi questo passaggio più che dimostrare si può presumere, poichè non è dato che raramente di osservare a lungo gli infermi. Meglio che gli altri un caso (n. 3 a pag. 203) che ebbi agio di seguire per molto tempo, col mitigarsi della forma, con la sparizione degli edemi, con la ipertrofia notevole del cuore, coll'aumento della tensione arteriosa, con la poliuria a basso peso specifico, a tenue contenuto di albumina ed a scarso sedimento, dimostra chiaramente questa possibilità, qui come in altre nefriti da infezioni. Se però il veleno malarico, con la sua lenta, ma prolungata azione, sia capace di indurre una di queste forme tali fino dal principio, come appunto si sogliono riferire nella diatesi gottosa, e, meglio, nella intossicazione cronica saturnina, è dubbio. Io credeva, quando incominciai lo studio che forma l'argomento dello scritto presente, che individui ripetutamente e lungamente attaccati dalla infezione malarica, cachettici, e talora intermittentemente albuminurici, col tempo finissero per presentare una lesione renale stabilitasi lentissimamente, ma permanente, una vera forma di cirrosi renale. Con la mia casuistica alla mano, nella quale esistono casi riveduti per qualche anno di seguito, non ho il diritto di ammettere una tale successione di fatti.

Già parlando delle albuminurie in cachettici da malaria mi è occorso di dire che esse sono transitorie, e dileguano rapidamente col migliorare dell' infermo. Ed io credo veramente che una dimostrazione chiara dell'origine malarica di un raggrinzamento renale primitivo non potrà mai essere data con sicurezza.

Il caso seguente può passare come uno del genere.

Osserv. 21ª (Dicembre 1894). — Martini Giovanni Battista, di anni 28. Entra sotto l'osservazione con febbri malariche, le quali durante la degenza di tanto in tanto recidivano: ne è tormentato ostinatamente da 2 anni quasi senza interruzione. Dice di aver avuto con le prime febbri, leggieri edemi solo ai piedi. Altre infezioni od intossicazioni che possano dare lesione renale non vi sono, tranne cause reumatizzanti ripetute.

È assai deperito, con enorme tumore di milza, edemi, versamenti nelle pleure, affanno; lieve ipertrofia del cuore sinistro, accentuazione del tono aortico. Albumina scarsa nelle urine (raramente $^1/_2$ $^0/_{00}$) con scarsissimo sedimento di emazie e leucociti, cilindri granulosi, jalini e talora epiteliali, la quantità delle urine è normale. Si amministra chinina con che si troncano le febbri, e si sottopone l'infermo a dieta adatta. Gli edemi ed i versamenti gradatamente si riassorbono; le urine aumentano di quantità (minimo 2000 mass. 4000 cm^3) a peso specifico non basso; la albumina è sempre in tracce, il sedimento quasi sempre negativo. Uscì dopo più che 9 mesi di degenza assai deperito. Negli ultimi giorni si notò assenza di albumina nelle urine. Qualche febbre intercorrente ha fatto aumentare, ma di poco, l'albumina, ma non diminuire l'urina. Fu amministrata costantemente mistura Baccelli.

Diagnosi. — Nefrite cronicissima.

In alcuni la etiologia è tutt'altro che sicura come in questo:

Osserv. 22ª (Febbraio 1895). — Daini Pietro, di anni 26. Ha avuto scarlattina da bambino e dal racconto dell' infermo vi è sospetto che a quella abbia seguito una nefrite acuta. Poi è stato bene. A 15 anni contrasse infezione malarica che durò 8 anni; ebbe, durante le febbri malariche, blenorragia (a 20 anni). Muore con i sintomi terminali di una nefrite cronica. All'autopsia si riscontra un rene granuloso atrofico ed una iperplasia splenica.

Diagnosi. — Nefrite cronicissima.

In altri finalmente la arterio-sclerosi diffusa lascia il dubbio non si tratti di una forma di origine vasale.

OSSERV. 23ª (Dicembre 1895). — Cossia Onorato, di anni 55. Nulla di importante nella anamnesi. Da un paio di anni è impiegato come bracciante nei lavori di bonifica in Ostia, e racconta di avere ivi sofferto ripetute febbri malariche. È accolto nell'ospedale assai deperito, edematoso, con enorme tumore di milza. Null'altro di notevole all'esame dell'infermo, all'infuori di un lieve grado di arterio-sclerosi. Migliora sotto una adatta cura ricostituente, si manifesta una intensa poliuria a peso specifico piuttosto basso; l'albumina si riscontra raramente ed in traccie nelle urine. Si licenzia dopo un mese. L'infermo torna dopo un anno e mezzo, raccontando di aver avuto, dimorando sempre nella località infetta, nuove febbri. Ha osservato che la poliuria non lo ha più lasciato, ma che gli edemi si sono limitati ai malleoli, ed inoltre ha notato frequenti catarri bronchiali ed accessi di affanno e cardiopalmo. L'esame obbiettivo fa riscontrare assai progredita la sclerosi delle arterie; il ventricolo sinistro leggermente ipertrofico, la tensione arteriosa accresciuta; nel torace segni di catarro diffuso e un lieve grado di enfisema polmonare. Le urine sono molto abbondanti, ma non contengono albumina. Dopo pochi giorni, l'infermo, sentendosi migliorato, vuole lasciare l'ospedale, ma vi torna ad un altro anno e più di distanza (novembre 1897), dopo aver avuto altre febbri. Oltre i soliti sintomi relativi alla sclerosi delle arterie e all'enfisema polmonare, presenta una poliuria permanente accompagnata costantemente da leggera albuminuria a sedimento quasi negativo.

Diagnosi. — Raggrinzamento renale.



Sebbene io abbia detto che alla nefrite cronica da malaria non si appropri una sintomatologia speciale, che la faccia distinguere da altre, debbo richiamare l'attenzione sopra la frequente associazione a quella della *degenerazione amiloide*: la quale non solo si riscontra talora all'autopsia disseminata in scarse zone (come nel caso n. 73 dell'Appendice) senza che sintomi speciali la abbiano fatta neppur sospettare in vita; ma talora si combina in modo così diffuso alla forma nefritica da doversi parlare di *nefrite-amiloidea*. Sebbene la degenerazione amiloide non sia sempre diagnosticabile con sicurezza in vita [SENATOR (66)], pure nella malaria che è una di quelle infezioni sicuramente capace di indurre negli organi la degenerazione in parola, va sempre sospettata quando in un nefritico cronico in preda a profonda cachessia, si notino gli edemi permanere con una ostinatezza speciale, e congiungersi ad urine abbondanti con alto contenuto albuminoso. Qui riporto un caso che si può riferire alla nefrite amiloidea.

OSSERV. 24ª (Febbraio 1896). — Piroli Angelo, di anni 45. L'infermo, quantunque dimori da 25 anni in Sermoneta (Paludi Pontine), assicura nel modo più formale di essere stato sempre bene, nè di aver avuto ingrandimento di milza, nè malattie o disturbi, o abitudini (non alcoolista, non malattie veneree) che possano aver dato luogo a lesioni renali. Racconta con precisione che tutte le sue sofferenze cominciarono nell'agosto 1893 quando ebbe le prime febbri a tipo nettamente terzanario che portò per 5 mesi di continuo senza curare. Alla fine si era ridotto molto anemico, con una milza tanto grande che gli era impedito di camminare; il ventre gonfio: e, lavorando in luoghi in cui doveva tenere i piedi nell'acqua, sul principio dell'inverno notò gonfiore prima ai piedi, poi generale. Nel contempo urinava moltissimo, spessissimo, e provava grande bruciore nell'emettere urina. In questo stato entrò all'ospedale di Sermoneta, ove, perdurando le febbri, gli fu iniettata chinina, e seguitò l'uso di questo farmaco per lungo tempo. Dopo un mese uscì guarito dagli edemi e dalle febbri. Ma 3 mesi dopo, nella primavera 1894, ebbe nuovamente terzane con gonfiore di ventre (pare solo a causa della milza) e ai piedi. Recidivò varie volte, poi guarì. Sembra che stesse bene per circa un anno e mezzo: senza poliuria, nè edemi. Nell'ottobre 1895 riebbe le febbri a tipo irregolare; ricominciarono i gonfiori alle gambe e all'addome: aggravandosi fu condotto in Roma all'Ospedale di S. Spirito.

Qui fu osservato per un mese circa, dalla metà del febbraio alla metà del marzo 1896; furono riscontrati forti edemi, mai febbre: urine abbondanti (tra i 2 e i 3 mila cm^3 in media) contenenti molta albumina (dal 2,5 al 10 $^0/_{00}$, media $5^0/_{00}$) non sanguigne; con sedimento quasi sempre negativo (o con scarsi cilindri jalini e cellule bianche). Cuore sinistro leggermente ipertrofico, milza enorme.

Diagnosi. — Nefrite cronica, amiloidea (con acutizzazione alle recidive delle febbri).

Il caso n. 79 della appendice sarebbe anche un bell'esempio riferibile a questa categoria, se non fosse complicato con una tubercolosi pulmonare che ne rende incerta la etiologia malarica. Altri casi nei quali si può ragionevolmente

ammettere sulla lesione inflammatoria sviluppata una degenerazione più o meno diffusa sono riferiti nella Appendice.

Ma altre volte più che una complicanza di una nefrite cronica si tratta di una vera *degenerazione amiloide diffusa negli organi*, la cui estensione maggiore nel rene, come hanno notato MARCHIAFAVA e BIGNAMI (45), e i sintomi della disturbata funzionalità di quell'organo, come più facili a esplicarsi, dominano la scena per modo che ad un esame un poco superficiale i casi in questione sono riferiti alle nefriti croniche. Ma al deperimento accentuato, agli edemi notevoli ed ostinati, alle urine abbondanti con basso peso specifico, altamente albuminose con scarsissimo sedimento, si associano disturbi riferibili alla degenerazione amiloide di altri organi, soprattutto fenomeni gastro-intestinali. Manca in questi casi, al contrario che nelle altre forme di nefrite, la ipertrofia di cuore.

Come sembra rapido il diffondersi della lesione anatomica, così l'esito letale in questi infermi è a più breve scadenza che nelle forme croniche parenchimatose.

Nel rene, oltre le degenerative, si riscontrano sempre lesioni inflammatorie più o meno diffuse.

Gli esempi seguenti possono servire ad illustrare questa forma:

OSSERV. 25ª (Novembre 1897). — Caira Giuseppe, di anni 30. — Non ha sofferto gli esantemi dell' infanzia: da bambino ebbe linfoadeniti suppurate al collo delle quali residuano le cicatrici. Ha esercitato sempre il mestiere di calderaio. A causa dello stato di apatia in cui trovasi l'infermo, non si riesce a stabilire di qual natura possa essere stata una piaga alla gamba destra che ebbe a soffrire circa tre anni indietro. Del resto l' infermo assicura essere stato sempre bene. Nel settembre 1897 fu colto da febbri malariche per le quali riparò nell'Ospedale di Santo Spirito, e vi rimase 12 giorni: fu fatta diagnosi di semplice febbre malarica.

Uscitone, dopo 2 giorni notò gonfiore ai piedi e poi alle gambe; urine scarse, rossastre, talchè dopo 6 giorni tornò all'ospedale: anche le febbri avevano recidivato. Ivi lo stato dell' infermo andò rapidamente e progressivamente aggravandosi, e quando fu trasferito nella Clinica, sotto la mia osservazione, era fortemente anasarcatico, grandemente deperito, con ventre gonfio per ascite e tumore di milza. Buona parte delle urine, a causa delle gravi condizioni dell' infermo, va perduta; in complesso il volume sembra diminuito: l'albumina vi è contenuta in quantità notevolissima (10 ‰ e più): nel sedimento, abbondante, si riscontrano numerosi leucociti, cilindri jalini e cerei; epitelî renali; il sangue è assente.

L' infermo è tormentato da un catarro bronchiale diffuso e da diarrea acquosa profusissima.

Muore nel dicembre ed all'autopsia si riscontra: melanosi diffusa della milza iperplasica; melanosi perilobulare del fegato. Nefrite parenchimatosa amiloidea. Degenerazione amiloide di tutti gli organi. Atrofia bruna del cuore.

L'esame istologico degli organi dà: lesioni inflammatorie diffuse nel rene con neoformazione connettivale in tutta la sostanza corticale ed una estesa degenerazione amiloide dei glomeruli, dei vasi e dei tubuli — degenerazione amidoide abbastanza diffusa nella milza, mentre nel fegato è limitata ad alcuni vasi.

Diagnosi. — Nefrite amiloidea: degenerazione amiloide degli organi.

OSSERV. 26ª (Ottobre 1896). — Bellini Luigi, di anni 32. Nella anamnesi remota vi sarebbero cause capaci di aver dato nefrite: perchè l'infermo dice che all'età di 11 anni ebbe scarlattina complicata a nefrite scarlattinosa per cui stette a letto tre mesi. (Notare che questa circostanza è stata altra volta negata dall'infermo, quantunque interrogato ripetutamente in proposito; e poi in generale il Bellini cade spesso in contraddizioni, benchè sia molto intelligente: sembra che abbia affievolita la memoria). A 21 anno ebbe ulceri che sembrano essere state veneree con tutta probabilità; poco dopo ebbe blenorragia alquanto ostinata a guarire; poi un vaiuolo grave che lo ridusse in fin di vita (pare avesse delle suppurazioni secondarie), e lo obbligò al letto per 5-6 mesi. Esistono le cicatrici caratteristiche sulla faccia. Dopo questa epoca, ossia all' incirca per 9-10 anni, assicura di essere stato sempre bene, quantunque abbia lavorato nella campagna romana. Contrasse le prime febbri nell'agosto 1895 a tipo nettamente intermittente, le quali con varie recidive lo hanno perseguitato fino ad ora. Ricorse perciò ben otto volte all'Ospedale di Santo Spirito, dove fu sempre fatta diagnosi di infezione malarica senz' altro, nè mai si manifestarono segni di lesione renale. Ciò induce ragionevolmente a credere che le infezioni pregresse raccontate nella anamnesi non avessero lasciato una traccia sul rene; perchè se si fosse trattato di un raggrinzamento renale, il lungo periodo di febbri malariche sopraggiunte non sarebbe stato certo indifferente sul rene già malato (come appunto vedremo nel corso della storia), e l'attenzione dei medici si sarebbe rivolta alle urine, nelle quali l'alto contenuto albuminoso non sarebbe passato inosservato. Manca inoltre una ipertrofia di cuore. Per lo meno non si può negare la malaria abbia indotto, come vedremo, una degenerazione amiloide del rene.

L' infermo cominciò a notare poliuria nel maggio 1896, ma la constatazione della albuminuria

data dall'ottobre 1896; quando il medico — dopo esaurite le febbri rapidamente con la chinina — constatò la poliuria (circa 6 litri al giorno a basso peso specifico), e notò fenomeni di debolezza cardiaca, per cui dovette spessissimo ricorrere ad iniezioni di caffeina. Mai si sono presentati edemi.

Il malato è seguito senza interruzione per 6 mesi.

Le urine si mantengono costantemente abbondantissime (sui 5 litri in media con peso specifico basso) con moltissima albumina (mass. 8 °/oo; minimo 1; media 4 °/oo, senza rapporto con le quantità): sedimento quasi costantemente negativo, sebbene esaminato spesso ed accuratamente: raramente qualche cilindro jalino, qualche epitelio renale, qualche leucocito. Verso il dicembre 1896 il deperimento è assai accentuato, l'infermo si lamenta di dispnea notturna, è abbattuto; ha dolori vaganti per le ossa; è assalito da qualche febbre; ha cefalea e conati al vomito. Le urine rimangono immutate anche con la febbre. Cessate le febbri migliora, spesso ha scariche diarroiche acquose. Durante la lunga degenza accade per tre o quattro volte che l'infermo venga preso da nuovi attacchi di febbre (con reperto positivo del sangue, forme terzanarie e piccole senza pigmento) con notevolissimo peggioramento (cefalea, vomito, asma, leggeri edemi, debolezza cardiaca), talchè si teme per la vita dell' infermo più d'una volta. Queste recidive di febbre sono ostinatissime alla chinina che si amministra generosamente. Le urine sempre immutate.

Diagnosi. — Degenerazione amiloide del rene.

Osserv. 27ª (Gennaio 1894). — Tarulli Domenico, di anni 26. Nella anamnesi non esiste che il racconto di febbri malariche una diecina d'anni fa, durate 4 anni quasi continuamente; e sembra probabile che le abbia avute anche più di recente; la ipertrofia nella milza è notevole. Da poco tempo è andato soggetto a diarree ostinate.

Durante la breve osservazione la scena è dominata specialmente da fatti intestinali (diarree profusissime) e da dolori al fegato: le urine, quando si sono potute raccogliere, sono state abbondanti (2000 cm³ circa), con basso peso specifico (1002-1009), con alto contenuto di albumina (5-10 per mille) senza sedimento. Inoltre edemi, deperimento, ecc.

All'autopsia, si ha degenerazione amiloide diffusa dell'intestino con ulcerazioni, probabilmente secondarie, dello stomaco, fegato, milza, reni. Su questi anche delle lesioni infiammatorie (secondarie).

Diagnosi. — Degenerazione amiloide dei reni e di tutti gli organi.

Quantunque, come ben si può comprendere anche da chi non abbia molta famigliarità con siffatto genere di lesioni, esistano gradi di passaggio tra l'una e l'altra forma, pure la nefrite cronica complicata a degenerazione amiloide del rene va distinta dalla degenerazione diffusa amiloidea del rene e di altri organi (*).

*
* *

Descritte così le varietà cliniche delle lesioni renali che si verificano nella infezione malarica, io devo accennare a quelle nefriti che si accompagnano ad una forma morbosa in stretta dipendenza dalla malaria: intendo parlare delle nefriti emoglobinuriche Non solamente debbo lasciar da parte una descrizione della emoglobinuria, e le discussioni alle quali questa forma morbosa ha dato luogo, specie negli ultimi tempi, rimandando il lettore agli autori che ne hanno trattato [Baccelli (4-7) - Bastianelli (12) - Grocco (30) - Murri (48) - Tomaselli (72, 73)], ma neppure intendo fermarmi sulla nefrite concomitante, la quale appunto, traendo la sua origine *ex haemoglobinuria*, non deve riferirsi alla malaria che indirettamente, e può riscontrarsi nelle emoglobinurie non malariche, ed è stata provocata sperimentalmente da Di Mattei (25), iniettando soluzioni di emoglobina negli animali.

Insieme alla emoglobina compariscono nell'urina cilindri jalini, ma sopratutto epiteliali ed epiteliali renali liberi con qualche leucocito. Nei molteplici casi che ho avuto agio di osservare nella Clinica o nell'Ospedale, non ho mai visto mancare

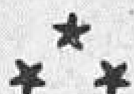
(*) Qualche analisi sulle varie specie di albumina eseguita sulle urine dei miei infermi non mi ha fornito alcuna particolarità che distingua anche da questo lato le nefriti malariche. Ho potuto però convincermi, come ha comunicato Senator (66), che la globulina è contenuta relativamente in maggior quantità della serina nelle urine delle nefriti amiloidee al paragone di quella delle forme parenchimatose non complicate.

questo risentimento renale che si manifesta in modo più o meno notevole. Non si nota edema; però l'attacco del rene passa sempre in seconda linea, e l'ho veduto sempre dileguare più o meno rapidamente al cessare dell'emoglobinuria. Nei casi letali che ho osservato più volte io credo che la morte debba riferirsi, più che alla nefrite emoglobinurica, alla *dissolutio sanguinis*.

Il reperto seguente può servire ad illustrare, come quelli riferiti da altri autori, come, p. es., dal BASTIANELLI (12), le lesioni che si riscontrano nel rene.

Trattavasi di un infermo morto per emoglobinuria da malaria. L'esame istologico dei reni dà: iperemia intensa specie nei glomeruli: in alcuni di questi emorragie endocapsulari; piccole infiltrazioni emorragiche interstiziali. Estese alterazioni dell'epitelio dei tubuli contorti, in molti una vera necrosi dell'epitelio, nel lume numerosi cilindri granulosi, scarsi quelli jalini ed epiteliali. Qualche cilindro ematico nei tubuli dei raggi midollari e nei tubuli retti; discreto numero di cilindri emoglobinici. La emoglobina si vede in forma di blocchi o di gocciole. Scarso pigmento nero in alcuni glomeruli, la melanina si trova in forma di piccoli granuli in alcune vene; si vedono anche alcuni leucociti con granuli di melanina.

Diagnosi anatomica. — Infezione malarica in atto: nefrite emoglobinurica.



Se fino ad ora, sulla guida delle osservazioni al letto dell'infermo e al tavolo anatomico, non ho curato che la esposizione di fatti positivi, i quali, soli, debbono servire di scorta al medico, non posso trascurare di tentare almeno di spiegarne la *patogenesi*.

Al parassita malarico, ormai universalmente ammesso da tutti, non competono proprietà di destare, ove si fermi negli organi, una flogosi, come, per esempio, accade per il diplococco. Per noi che abbiamo occasione di vedere innumerevoli casi d'infezione malarica, quanto ho enunciato non ha bisogno di ulteriore dimostrazione; basta riflettere come gran numero di perniciose, accompagnate dai più gravi fenomeni cerebrali, possano mostrare al tavolo anatomico i vasi cerebrali così ripieni di parassiti e di pigmento da risultarne un colorito scuro del cervello, senza che quella localizzazione desti mai una meningite. Ma per il caso speciale delle lesioni renali nella malaria neppure possiamo ammettere che anche in modo indiretto il parassita, fermandosi nel rene, provochi, con disturbi di circolo, con trombosi dei vasi, una alterazione funzionale ed anatomica dell'organo, esplicata clinicamente con una albuminuria o con una nefrite.

Poichè noi sappiamo dalle accurate ricerche di BIGNAMI (15) sulle perniciose, confermate poi da altri (13), come appunto nel rene lo insediarsi del parassita sia più scarso che altrove. Qualche taglio su reni di individui morti di perniciosa, osservati da me, mi ha dato conferma personale di questa particolarità come nei due casi seguenti:

OSSERV. 28ª (Ottobre 1894). — Baffoni Antonio di anni 54. Rimane all'ospedale solamente tre giorni senza febbre, ma in istato gravissimo. Un solo saggio di urina potuta raccogliere non dimostra albumina.

All'autopsia si riscontra melanosi diffusa negli organi. Al taglio dei reni si notano scarsissimi granuli di melanina in alcuni glomeruli; leggera iperemia di questi. In alcuni tubuli contorti rigonfiamento dell'epitelio e, specialmente nei raggi midollari, una pigmentazione ocracea di questo: nell'interno del loro lume scarsissimi cilindri ialini. Scarse cellule pigmentifere nelle piccole vene.

Diagnosi. — Infez. malar. recidiva: perniciosa (rigonfiamento dell'epitelio dei tubuli contorti).

Reperto molto simile ebbi nei reni di un altro pernicioso di cui non ho osservazioni cliniche.

OSSERV. 29ª (Dicembre 1894). — Orsi Giulio, di anni 45. È stato malarico più di una volta in passato. La infezione presente data da pochi giorni. Presenta il quadro di una perniciosa comatosa con febbre continua remittente, con abbondante reperto del sangue di amebe piccole senza pigmento e semilune. Si somministra chinina in abbondanza. Si ha la morte al 6º giorno dal suo ingresso all'ospedale, dove entrò con leggeri edemi alle gambe ed ai malleoli. Le urine dei primi due giorni vanno perdute; al terzo giorno si ritrovano non scarse con tracce di albumina, non sanguigne; nel sedimento qualche leucocito. Negli altri tre giorni seguenti, la urina, che in buona

parte va perduta, presenta intermittentemente piccole quantità di albumina, con scarsi cilindri jalini, qualche epitelio renale e qualche leucocito nel sedimento.

All'autopsia si riscontrano: melanosi della milza, del fegato e del midollo delle ossa: presenza di numerosi parassiti nei vasi della sostanza cerebrale. Nei reni si nota quanto segue: rene iperemico: scarsi granuli di pigmento nero nei glomeruli, e scarsi leucociti pigmentati nei vasi intertubulari. In alcuni glomeruli piccole emorragie endocapsulari; in altri si vede uno scarso detrito amorfo, che può interpretarsi come un essudato albuminoso: in taluna di queste masse jaline si trovano gli epitelî della capsula del BOWMANN sfaldati. Nei tubuli contorti si ritrovano alterazioni diffuse: in alcuni rigonfiamento dell'epitelio, in altri sfaldamento della parte centrale di questo. Nell'interno qualche cilindro jalino, e, raramente, qualcuno con tinta leggermente emoglobinica. In pochissimi tubuli si trova una pigmentazione ocracea dell'epitelio.

Diagnosi. — Perniciosa comatosa: albuminuria.

Ma a voler pure concedere che in talune circostanze speciali la lesione renale si debba all'azione locale, meccanica del parassita sull'organo, come spiegare così i casi di complicanze renali che abbiamo veduto nettamente svolgersi nelle comuni terzane e quartane, il cui parassita non ha tendenza a fermarsi negli organi, ma compie il suo ciclo evolutivo nel sangue circolante?

Evidentemente la origine delle nefriti da malaria va ricercata altrove. Nè meglio mi sembrano accettabili le spiegazioni date da antichi autori di congestioni, di stasi, di infarti pigmentiferi, di disturbi di circolo nei reni durante le febbri; poichè così non resterebbero spiegati i casi di albuminurie e di vere nefriti quando le febbri sono cessate (forme post-malariche), quando non più stasi, squilibri di pressione, altezza di temperatura si possono più invocare; anzi ci troviamo spesso in un periodo di poliuria anche intensa.

Allo stato presente delle nostre cognizioni mi sembra che la origine delle lesioni renali debba ricercarsi nelle sostanze tossiche prodottesi ed eliminate per il rene.

La teoria delle sostanze tossiche nella infezione malarica emessa e sostenuta dal BACCELLI (3, 4, 5), mi sembra illustri la patogenesi delle nefriti malariche, e nell'istesso tempo sia da queste confortata da prove. Anche il BIGNAMI (15) e poi il BENVENUTI (13) nelle perniciose, notando appunto la disproporzione tra le lesioni renali e la diffusione del parassita nel rene, hanno ammesso la origine tossica di quelle alterazioni.

Le ricerche sperimentali eseguite sulla tossicità delle urine malariche potrebbero illuminare questo punto della patogenesi delle lesioni renali, se fossero più complete e meno contraddittorie. Le prime esperienze di ROCQUE e LEMOINE (60) fecero concludere agli AA. la tossicità urinaria essere minima prima dell'accesso, massima dopo e doversi alla produzione di speciali tossine. Il BROUSSE (19) trovò la tossicità maggiore durante l'accesso, minore e sotto la norma nella convalescenza. PENSUTI e BOTTAZZI (53, 54), in ricerche accurate, eseguite in urine nelle quali io analizzava contemporaneamente l'eliminazione dei più importanti materiali solidi, hanno ammesso la tossicità delle urine malariche maggiore di quella degli uomini sani, però bastare a spiegarla l'aumento delle sostanze prodotte dalla ematolisi (urea, potassio, acido fosforico, peptone, urobilina) senza ricorrere a speciali tossine. Gli AA. l'hanno riscontrata in generale tanto maggiore quanto più le febbri si ripetevano nello stesso individuo; ma alle forme gravi, e perfino perniciose, non competere maggiore tossicità urinaria delle comuni terzane. Recentissimamente il MOSSÈ (47), al Congresso di Mosca, ha comunicato con una nota preventiva esperienze del medesimo genere. Egli non ha avuto risultati concordi; talora ha riscontrato aumento della tossicità in coincidenza o no con la poliuria della convalescenza; ma talvolta il coefficiente urotossico è rimasto perfino inferiore alla norma.

Dal complesso di queste ricerche bisogna ammettere, se pur non costante, un aumento della tossicità delle urine malariche.

Io credo che l'origine chimica delle lesioni renali possa esser supposta a ragione. Con numerose ricerche già comunicate (59) ho potuto dimostrare come nella infezione malarica, e più spesso al terminare delle febbri, con quelle poliurie ad alto peso specifico che ho chiamate eliminative, avvenga una secrezione abbondante di prodotti del ricambio dovuti allo sfacelo di tessuti e sopratutto di globuli rossi.

Il passaggio esagerato e ripetuto per il rene di queste sole sostanze potrebbe

alla fine non esser senza danno sulla glandola che deve eliminarle, come appunto hanno dimostrato sperimentalmente per l'urea MYA e VANDONI (51).

Il caso n. 7 che ho riportato a pag. 206 traendolo da lavori antecedenti, conforterebbe questo modo di vedere: la albuminuria, ben dimostrata, accade in quell'infermo quando, al cessare delle febbri, dopo 2 giorni, la urina abbondante e ad alto peso specifico contiene quantità quasi doppie della norma di acido fosforico e di sali potassici. In altri casi di albuminurie o di nefriti non potei naturalmente, come in quello, trovarmi nella fortunata circostanza di avere contemporaneamente analisi quantitative di sostanze contenute nelle urine.

Tentai di dare una dimostrazione diretta della origine tossica delle nefriti malariche con esperimenti che riferirò qui sommariamente.

Su 25 conigli iniettai o nelle vene, come si pratica per saggiare la tossicità delle urine, o sotto la cute, quando per il prolungarsi delle esperienze le vene non potevano essere adoperate, delle quantità variabili dai 10 ai 30 cm³ di urine di malarici tanto febbricitanti, di febbri miti e gravi, quanto convalescenti (poliurici): in molti ripetei le iniezioni più volte. Nella maggior parte, come in numerose esperienze di controllo con urine di uomini sani, non ottenni alcun risultato, se si eccettui la rara comparsa transitoria di qualche traccia di albumina nelle urine. In una serie di conigli (tre) nei quali furono eseguite una o al più due iniezioni sottocutanee o endovenose di piccola quantità di urina del pernicioso riportato nelle mie storie al n. 30 ad alto coefficiente urotossico, ebbi costantemente morte dopo uno o due giorni, preceduta da diarrea ed emissione di urine scarse, contenenti piccole quantità di albumina. Simile esito ottenni in 2 altri conigli: nell'uno furono iniettate ripetutamente sotto la cute urine di un comune terzanario; nell'altro, che aveva sopportato indifferentemente numerose iniezioni di urina di un poliurico convalescente da malaria, l'esito letale si verificò dopochè l' infermo fu assalito da due nuovi accessi febbrili.

L'esame istologico dei reni di questi animali, che devo alla cortesia del collega BIGNAMI, non dimostra alterazioni tali che si possa parlare di nefriti, anche lievi, talchè io devo ritenere che la morte degli animali sia avvenuta per attossicamento generale dell'organismo. Le alterazioni consistono in iperemia dell'organo, rigonfiamento dell'epitelio di alcuni tubuli contorti che contengono nel loro lume qualche blocco jalino o più raramente qualche cilindro jalino; eccezionalmente si nota una vera necrosi dell'epitelio dei tubuli.

Anche se positivi, questi esperimenti non andrebbero esenti da critiche, e potrebbero essere variamente interpretati. Sembrerebbe però che urine altamente tossiche fossero capaci di produrre un risentimento renale.

Ma dai recenti studi sulla patogenesi delle nefriti potrebbe affacciarsi alla mente anche un'altra possibilità di origine delle lesioni renali nella malaria: la origine batterica.

Che microrganismi patogeni sieno capaci di produrre infiammazioni renali è noto [MANNABERG (42), PERNICE e SCAGLIOSI (55), ecc.]; nè io debbo trattenermi su questa questione, la quale è esposta in molti manuali, ed abbastanza chiaramente in una tesi di ARENSTEIN (1).

Già KANNENBERG (34) aveva accennato alla possibilità di ritrovare germi, in una certa quantità nelle urine delle malattie febbrili, mentre la loro comparsa isolata poteva accadere anche normalmente. Come esempio tipico per questa evenienza, K. porta gli accessi di tifo ricorrente, e, incidentalmente, dice potersi verificare altrettanto nella intermittente. Ma in un lavoro più esteso, recentemente, CHWOSTEK ed EGGEN (22) hanno dimostrato che in varie circostanze, specialmente nella febbre, i microrganismi possono passare nelle urine (senza essere però indizio di alcuna infezione speciale), forse per alterato potere germicida dei tessuti e del sangue; per diminuita alcalescenza di questo, e per l'azione dell'alta temperatura o delle tossine e simili. Per il loro studio si sono valsi di febbri che notoriamente non fossero dovute ai comuni batteri, e propriamente delle febbri da malaria e di quelle artificiali da tubercolina.

In due casi di terzana, semplice e doppia, evitando accuratamente qualunque inquinamento, ritrovarono nelle urine lo *staphylococcus albus*, che non fu più constatato al cessare della infezione febbrile. Simile reperto ebbero nelle febbri da tubercolina. In circostanze normali rarissimi germi, poco o nulla vitali, secondo questi AA., possono ritrovarsi nelle urine.

Sicchè, adunque, la infezione malarica sarebbe al caso di provocare un passaggio per i reni di microrganismi, comunque esistenti nell'organismo.

Ma di qui a dimostrare che quei germi sieno capaci di fermarsi sui reni, e di provocarvi un processo inflammatorio corre un bel tratto. Io non ho potuto eseguire ricerche batteriologiche speciali nei miei casi, e quindi non mi è concesso escludere in modo assoluto questa possibilità; però per i batteri esistenti normalmente o accidentalmente nell'organismo, del resto sano, perchè appunto di questi potrebbe trattarsi nel caso nostro, questa evenienza non pare ammissibile.

Per lo meno per i microrganismi che si ritrovano nel tratto intestinale, e specialmente per il *b. coli*, POSNER (57) ed i suoi allievi (1) se sono riusciti a dimostrarne negli animali il passaggio nel sangue e nei reni dopo una coprostasi di almeno 24 ore per produrre lesione renale hanno dovuto ricorrere all' azione di qualche altro fattore in più (avvelenamento per alcool, per bicromato potassico) che inducesse sul rene un *locus minoris resistentiae*.

La ipotesi dell'origine batterica delle nefriti di cui ci occupiamo si presenta, dunque, assai poco verosimile, e meglio consentanea con le attuali vedute della scienza sulla patologia renale; colla natura dell'infezione malarica, con la occorrenza di forme renali ad infezione finite (post-malariche), quando l'organismo si libera dai veleni formatisi ed in parte con le prove sperimentali da me addotte è la teoria tossica.

Ma pur volendo concederne la origine batterica, ciò non farebbe che modificare le idee sulla patogenesi di quelle lesioni, per lo svolgimento delle quali la infezione malarica sarebbe sempre la condizione necessaria, sicchè clinicamente sempre se ne dovrebbe ritenere certa la dipendenza da quella infezione.

A mio modo di vedere, adunque, le lesioni renali che occorrono nella infezione malarica non andrebbero riguardate come inflammatorie nel senso classico che si attribuisce a questa parola.

Il concetto dell'infiammazione, per consenso di molti, va modificato nella patologia renale, ed il nome di nefrite, adottato in mancanza di uno migliore, a rigore di linguaggio è poco appropriato in quei casi dove la *lesione*, come in molte almeno delle forme malariche, va considerata come *degenerativa*; come un tributo che le parti secernenti del rene pagano nell'eliminazione di sostanze chimicamente eterogenee che le attraversano. Sicchè il concetto tanto felicemente espresso dal prof. BACCELLI (6) con le parole « *la malaria essere di natura pirogena, ma non flogogena* » non è contraddetto dalle lesioni renali che in questa infezione intervengono.

Ma qui potrebbe sorgere spontanea una difficoltà: se nella malaria si deve ammettere la formazione di sostanze tossiche, perchè queste col loro passaggio per il rene vi producono così raramente un effetto deleterio? In altre parole: perchè le lesioni renali sono nella infezione malarica così rare? Simili domande in patologia debbono purtroppo oggi rimanere senza soddisfacente risposta.

La qualità e la quantità del veleno eliminato, la diatesi individuale, la predisposizione ad ammalare della glandola renale, lo stato di organi che possono surrogarlo nella funzione, sono altrettante soluzioni che si affacciano alla mente, senza acquietarla. Nè io credo, per rimanere all'argomento della patologia renale, che nessuno metterà in dubbio il rapporto causale tra scarlattina, tifo, pulmonite e nefrite, solo perchè non in tutti i casi di queste infezioni la complicanza renale è un avvenimento necessario, nelle ultime, anzi, eccezionale. Qui io ripeterò col MURRI, a proposito delle emoglobinurie da chinina: « la grande rarità del fenomeno non è argomento contrario alla relazione causale ».

Certamente nella infezione malarica si può ammettere la esistenza di una o più concause per lo svolgimento di una nefrite; ciò che non ne mette menomamente in dubbio la dipendenza etiologica. Dallo studio dei miei casi non ho potuto scoprire alcuna circostanza che ci illumini in proposito: solo notai di positivo, come ho riferito a suo luogo, una maggiore frequenza di quelle lesioni nei mesi dell'autunno e dell'inverno, e il prevalere degli individui giovani tra i colpiti. ROSENSTEIN notò spesso nei suoi casi la mancanza dello stadio del sudore, dato che io non ho potuto confermare nei miei.

*
* *

Io passerei sotto silenzio la *cura* delle nefriti da malaria, che può rientrare nei metodi generali adoperati nelle nefriti sì acute che croniche di altra origine, se non sorgesse una questione tutta speciale per queste forme: se e quando, cioè, va amministrata la chinina.

In moltissimi casi di febbri malariche, specie in quelli che presentano una certa gravità, l'intervento terapeutico della chinina si suol usare al primo ingresso dei malati negli ospedali. Constatando in prosieguo una lesione renale, potrebbe sorgere legittimo il dubbio che la chinina l'avesse fatta insorgere, o almeno l'avesse favorita.

Ci troveremmo qui insomma nell'identico caso della emoglobinuria, dove l'uso di questo rimedio può esser talora anche fatale. Che tra i sintomi di avvelenamento chinico, o meglio, come una speciale idiosincrasia in alcuni individui, possa prodursi emoglobinuria, è ormai dimostrato, nè io debbo entrare in questo argomento, sul quale oggi si discute volentieri (BACCELLI, MURRI, TOMASELLI, ecc., vedi pagina 218). Ma la chinina anche è ritenuta capace di provocare ematuria ed albuminuria [LEWIN, (40), BINZ, (16), KOBBERT, (37), TOMASELLI (72)], sebbene, dalle descrizioni, quest'ultima pare tenga più ad una cistite, sicuramente constatata, che ad una vera lesione renale, la quale che io mi sappia, non è stata descritta da alcuno.

Fortunatamente qui il dubbio è assai più facile a risolvere che nel caso della emoglobinuria. Se è vero che alcune storie sono così suggestive da far credere che albuminurie e nefriti si svolgano dopo l'amministrazione della chinina, pure non si tratta che di semplice coincidenza. Io ho rivolto sempre una speciale attenzione a questo fatto, ed ho notato con tutta certezza albuminurie e nefriti prima dell'intervento terapeutico specifico, e in individui che mai ne avevano usato. Osservazioni di questo genere si trovano spessissimo nelle storie da me riferite. Non solo, ma non ho mai veduto sotto l'uso del rimedio peggiorare nessuna delle forme renali già stabilitesi. In un malato di nefrite emorragica subacuta da malaria (caso n. 19 a pag. 213), che tenni in osservazione molto tempo, fu praticata tutti i giorni, per un mese di continuo, una iniezione ipodermica di un grammo di bimuriato di chinina. Se l'infermo non si avvantaggiò molto da questa cura, tuttavia posso assicurare che quel metodo non fu seguìto da nessun peggioramento.

Però nella maggior parte dei casi l'uso della chinina può essere risparmiato; anche quando la origine malarica della forma renale risulti chiaramente dimostrata. L'intervento — e generoso — con la chinina è necessario, anzi doveroso per il medico in quelle forme nelle quali la *infezione malarica è in atto*, come nella maggior parte delle forme acute. Se nella numerosa raccolta dei miei infermi, in casi singoli, febbri malariche intercorrenti non hanno avuto che poco o nessun effetto nocivo sul corso di una nefrite già stabilitasi; in altri casi, e con tutta sicurezza, la forma renale ha subìto un peggioramento dalle recidive di febbri malariche.

Ho già insistito altrove su questa circostanza per non dovermi dilungare ancora: solo mi sia permesso di rammentare come in uno dei casi più dimostrativi per la etiologia malarica, una nefrite acuta emorragica in via di miglioramento subì tale un rincalzo sotto l'azione di nuovi accessi febbrili malarici, con esame di sangue positivo, che l'infermo fu condotto in fin di vita da un attacco uremico gravissimo (oss. n. 5 a pag. 204): con la chinina amministrata generosamente per iniezione si potè scongiurare il pericolo. Anzi io credo che il ripetersi di nuovi accessi febbrili sia una delle ragioni principali per le quali l'attacco renale, per sè stesso mite, possa passare ad una inguaribile forma cronica. L'esame del sangue, rispetto ai parassiti specifici, può in questi casi esserci di valido aiuto per l'indirizzo terapeutico.

Da quanto sono venuto esponendo sull'impiego della chinina, risulta che appunto nei casi di *malaria in atto*, dopo la somministrazione del rimedio in quantità che valgano a troncare le febbri, l'uso ne deve essere continuato a dosi minori, ma per un certo tempo, allo scopo appunto di assicurarsi contro le recidive. E il caso or ora rammentato, nel quale non si era usata dal principio una te-

rapia espettante, ma si era somministrato chinina, dimostra, come tanti altri, che quell' intervento terapeutico non era stato sufficiente.

Altri metodi speciali di cura non sono necessari nelle nefriti da malaria, bastando, come ho detto, di seguire le norme in uso. Solo rammenterò come in queste più che in altre importi di migliorare la crasi del sangue, già dalla sola malaria tanto alterata; per il che io posso consigliare, per esperienza personale, l'uso di due rimedi adoperati dal prof. BACCELLI nella sua Clinica: la miscela di ferro, arsenico e chinina, che va appunto sotto il nome di mistura antimalarica BACCELLI, di cui ho dato la formula esatta a pag. 206 e il citrato di ferro ammoniacale.

Nelle forme emorragiche acute il metodo, pure preconizzato dal mio Maestro (8), del salasso dalla pedidia può, come nelle nefriti da altre infezioni, giovare, e fu infatti impiegato in un caso (n. 5) con vantaggio evidente.



Giunto così al termine della esposizione delle mie ricerche personali, io riassumerò brevissimamente quanto di più importante ho potuto trarre da quelle. La infezione malarica è al caso di produrre, non solo delle semplici albuminurie, ma delle lesioni renali indiscutibilmente da quella dipendenti; però il rene non è proclive ad ammalare in questa infezione, talchè l'insorgere di una complicanza nefritica, ben dimostrata, è una evenienza rara: la quale interviene con maggior frequenza nell'autunno e nell'inverno, e sopratutto predilige individui giovani. Si accompagna a forme tanto gravi, quanto miti di infezione malarica: nelle prime non più che nelle altre.

La maggior parte delle volte l'attacco renale è subdolo, accompagnato da scarsissimi sintomi, e si presenta sotto quelle forme leggiere che si sono chiamate catarrali, desquamative, tubulari. Guarisce nella maggioranza dei casi, senza lasciar traccia di sè; ma, o per recidivare di febbri, la quale circostanza è di influenza dannosissima, o per trascuranza di metodi igienico-dietetici, o infine per condizioni individuali, quell'attacco, in apparenza leggero, può essere il punto di partenza di una lesione permanente. Ma non mancano anche casi di nefriti acute più gravi, il cui esito può essere anche il passaggio a forme croniche. Sicchè, con molteplice varietà, se ne riscontrano tutte le forme anatomiche e cliniche, acute e croniche, senza che alla nefrite malarica competa un posto separato. L'edema in genere non manca.

Le nefriti da malaria, adunque, almeno quando sono tali veramente, non appartengono a quel gruppo di lesioni renali delle malattie infettive acute che nè danno idropi, nè fenomeni uremici, nè peggiorano molto la prognosi, nè hanno bisogno di trattamento speciale, e se ne vanno con la stessa malattia; ma invece rammentano quelle del tipo della scarlattina.

Gli attacchi renali possono occorrere e durante la infezione febbrile e dopo: queste ultime forme io distinguo col nome di *post-malariche,* con che non intendo di farne una speciale categoria, ma credo utile mantenere quella denominazione che ne rammenta meglio la origine tossica, ed ha una importanza pratica, ricordando come col cessare della febbre non sia rimosso ogni pericolo di complicazione renale; e più d'uno dei miei infermi racconta infatti come ebbe i primi disturbi dopo licenziato dall'ospedale.

Una forma cronicissima, il così detto rene raggrinzato, è dubbio che possa insorgere primitivamente per la infezione malarica.

Spesso la degenerazione amiloide si complica alle nefriti da malaria in modo da imprimere al decorso un andamento particolare, e propriamente tanto nella forma di *nefriti amiloidee,* quanto in quella di pura degenerazione amiloide, nel qual caso, quantunque il rene sia uno dei maggiormente colpiti, è accompagnata da estese degenerazioni in altri organi con i sintomi relativi.

Esistono anche rari casi di anasarca acuto da malaria senza albuminuria.

Alle forme da malaria si rannoda indirettamente il risentimento renale che si riscontra nei casi di emoglobinuria indotta da quella infezione.

La patogenesi di queste forme va ricercata nella eliminazione di sostanze tossiche, come il loro andamento e la natura della infezione malarica ci confortano ad ammettere.

L'intervento con la chinina è necessario e doveroso quando *la malaria è in atto*. Il medico ha l'obbligo di esaminare accuratamente le urine dei malarici, sopratutto di quelli che accennano alla comparsa di edemi.



È debito di gratitudine che io rammenti qui come maestri e colleghi mi furono larghi di aiuti e di cortesie. La maggior parte delle osservazioni potei eseguire nella Clinica dell'illustre mio maestro, il prof. BACCELLI, per liberalità che gli è abituale con i suoi allievi. Il comm. BALLORI, direttore dell'Ospedale di Santo Spirito; il prof. ROSSONI e i dottori BASTIANELLI, BIGNAMI, PENSUTI ed altri molti mi permisero di studiare infermi dei loro reparti.

Preziose notizie mi fornirono anche colleghi della provincia, tra i quali specialmente il dott. LUSENA di Cisterna. A tutti questi io mi sento profondamente obbligato.

(Continua).

Letteratura

1. ARESTEIN. *Beiträge zur Aetiologie der akuten Nierenenzündung.* Inaug.-Diss., Berlin, 1896.

2. ATKINSON I. E. *Bright's disease of malarial origin.* Amer. journal med. soc. July. 1884.
L'A. cita una ricca letteratura, specie di artico'i americani, alcuni dei quali è stato impossibile procurarmi.

2.a ANDERS. *A statistical stu ly of the complications of malaria.* Journ. am. med. assoc. Giugno 1895.
Su 2122 casi di malaria occorsi negli Ospedali americani ha riscontrato 5 casi di nefrite.

3. BACCELLI. *Das Wesen der Malariainfection.* Deutsche med. Wochenschr. 1892, n. 32.

4. BACCELLI. *Ueber einen Fall von nicht paroxysmaler Hämoglobinurie.* Verhandl. des XI. Congr. f. inn. Med. zu Leipzig, 1892.

5. BACCELLI. *Meccanismo della infezione malarica*, *ecc.* Gaz. degli Ospedali, 1892, n. 128.

6. BACCELLI. *L'infezione malarica* - Studi - Estratto dall'opera. Le Scuole italiane di Clnica medica - Vallardi.

7. BACCELLI. *Dell' emoglobinuria da malaria, ecc.* Policlinico, Anno IV, 1897, fasc. 1.

8. BACCELLI. *Il salasso dal piede nella nefrite acuta ed in ispecie nella glomerulo-nefrite.* Comunicazione fatta dal dottor SCHUPFER al VII Congresso di medicina interna, Roma, 1896, nuovamente esp sta nel Supplemento al Policlinico, n. 5, 4 dicembre 1897.

9. BALLORI. Statistica sanitaria degli Ospedali di Roma, 1896.

10. BAMBERGER. H. *Ueber Morbus Brightii und seine Beziehungen zu anderen Krankheiten.* — VOLKMANN's Sammlung. klin. Vorträge n. 173, 1880.
Su 1623 autopsie di nefrite secondaria trovò residui di malaria (fegato e milza aumentati) 13 volte. Trattandosi solo di materiale anatomo-patologico non può servire a dimostrare l'etiologia malarica.

11. BARTELS. Manuale di ZIEMSSEN, traduz. italiana, vol. IX, parte I.

12. BASTIANELLI. *Le emoglobinurie da malaria secondo i recenti studi.* Annali di Med. navale, anno II, 1896.

13. BENVENUTI. *Contributo alla anatomia patologica delle perniciose.* Policlinico IV-M 1896, 16, pag. 390.

14. BERARDINONE. *Infezione palustre cronica, pleurite, nefrite acuta.* Riforma Medica, 24 luglio 1890.

Caso poco dimostrativo perchè complicato a porpora e pleurite.

15. BIGNAMI. *Anatomia patologica delle perniciose.* Bollettino dell'Accademia Medica di Roma, anno XVI, vol. X, serie II.

16. BINZ. *Articolo « Chinarinden »* nell'Enciclopedia di EULEMBURG vol. IV, pag. 482.

17. BLUHM v. AGNES. *Zur Aetiologie des Morbus Brightii.* Deut. Archiv. f. klin. Med. XLVII, 3 e 4, pag. 193, 1891.

Accurata statistica di 5 anni e mezzo di osservazioni: cita 3 soli casi forse da malaria (1 nefrite cronica parenchimatosa e 2 di cirrosi renale). Confessa non avere esperienza in proposito.

18. BRAULT e SENATOR. *Relazione sulle nefriti* al XII Congresso internazionale di Mosca nel 1897, riferita nella Semaine médicale 1897, n. 42 e Presse médicale, 65-68, 1897.

19. BROUSSE. Soc. de méd. et de chirurgie pratique de Montpellier 14 mai 1890, citato da LAVERAN (39).

20. BUSEY. Citato da SENATOR. (66) Amer. Med. Associat. 1880.

Annovera la malaria come causa di nefrite specialmente nei fanciulli.

21. CALMETTE E. *Des nephrites intermittentes.* Réc. de mémoires de Méd. milit. n. 1, 1880.

Un caso di nefrite acuta: recidiva con febbri: guarisce con la chinina, non sono escluse cause reumatizzanti. Adopera molto impropriamente il nome di nefriti intermittenti.

22. CHWOSTEK UND G. EGGEN. *Zur Frage der Verwendbarkeit bakteriologischen Harnbefunde zum Schlusse auf dieAetiologie der Erkrankungen.* Wiener klin. Wochenschrift IX, 30, 1896.

23. DE BRUN. *Albuminuries palustres.* Semaine médicale, 30 marzo 1897.

24. DEWALSCHE J. *Observation d'anasarque consécutive à la fièvre intermittente s'accompagnant d'urines albumineuses.* Arch. belges de méd. mil. Bruxelles 1859, XXIII, 20-25.

Un caso di albuminuria (o nefrite ?) dopo le febbri: osservazione incompleta.

25. DI MATTEI. *Contribuzione allo studio della patologia dei reni.* Archivio per le scienze mediche, vol. X, 1886.

26. DROESE. *Beiträge ueber die Ursachen der Nephritis.* Inaugural Dissertation. Thèse de Göttingen, 1896.

Statistica delle nefriti nell' Osp. Ernst-August di Gottinga dal 1890 al 1893; su 207 casi uno da malaria (rene raggrinzato): ma etiologia molto dubbia.

27. ECKSTEIN. *Ueber Albuminurie bei acuten fieberhaften Krankheiten.* Diss.Berlin, 1882.

28. FERREIRA CLEMENTE. *Sur l'albuminurie dans la malaria infantile.* Revue mens. des malad. de l'enf., XI, pag. 97, mars 1893.

Ammette albuminuria frequente nella malaria infantile, anche più della poliuria, e non raramente nefrite: cita 3 casi di albuminuria (o meglio di leggiere nefriti), di cui uno dubbio se da malaria: guarigione con chinina.

29. GRIESINGER. *Handb. des spec. Pathol.*

Cita albuminurie ed ammette morbo di Bright acuto e cronico nella malaria: frequente la degeneraz. amiloide.

30. GROCCO. *Sull'emoglobinuria da chinina nella malaria.* Settimana medica dello Sperimentale, 2 gennaio 1897.

31. HEWETSON AND THAYER. *The malarial fever of Baltimore.* Johns Hopkins Hosp. Rep. vol. V, 1895. Reprint, pag. 173.

32. HIRSCH. Historisch-geograph. Pathologie II, pag. 342, Erlangen 1862.

33. HUEBENER. *Ueber Albuminurie bei Infektions Krankheiten.* Inaug.-Diss. Berlin, 1892.

Statistica delle albuminurie nelle malattie infettive della Clinica di Gerhardt dal 1887 al 1892; su 28 casi di malaria mite 13 di albuminuria (76.6 %) in genere parallela alla febbre; dice vera nefrite aversi solo nelle forme gravi.

34. KANNEBERG. *Ueber Nephritis bei acuten Infektion-Krankheiten.* Zeitschrift f. klin. Med. Bd. I, pag. 506, 1880.

35. KELSCH et KIENER. *Maladies des pays chauds.* Paris, 1889.

36. KIENER et KELSCH. *Les altérat. palud. du rein.* Arch. de physiolog. norm. et path., 1882.

37. KOBBERT. *Lehrbuch des Intoxicationen.* Stuttgart, 1893.

38. LARDIER et PERNET. *Albuminurie à type tierce, guérison rapide par le sulphate de quinine.* — Bull. méd. des Voges. Janvier, 1887.

39. LAVERAN. *Traité du paludisme.* Masson, 1898.

Accenna in varii punti alle complicazioni renali nella malaria.

40. LEWIN. *Lehrbuch der Nebenwirkungen der Arzneimitteln,* 1892.

41. LEYDEN. Zeitschrift f. klin. Med. III, 1881, pag. 161.

42. MANNABERG J. *Zur Aetiologie des Morbus Brightii acutus, nebst Bemerkungen ueber experimentelle, bakteritische Endokarditis.* Zeitschrift f. klinische Medicin. XVIII, 3 e 4, pag. 223, 1890.

43. MANSON, *Malarial hoemorragie.* Trans. of the med. soc. of Virginia 1886.

Ritiene la malaria malattia emorragica per eccellenza e la ematuria essere la più frequente delle emorragie: oltre la emoglobinuria dice potersi avere vera ematuria.

44. MARCHIAFAVA e FERRARESI. *Glomerulo-nefrite da malaria.* Accademia medica di Roma, 1881.

Un caso di glomerulo-nefrite acuta.

45. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Sulla degenerazione amiloide nella malaria.* Rif. Medica, 1891, vol. I.

46. MESSERER. *Des lésions viscerales dans l'impaludisme.* Thèse de Paris, 21 dic. 1886.

Riferisce per i reni i risultati di Kelsch e Kiener.

47. MOSSÈ. *Excrétion urinaire après les accès palustres.* Comunication au Congrès de Moscou, 1897.

48. MURRI. *Dell'emoglobinuria da chinina.* Policlinico IV, 1897, n. 22.

49. MURRI. *Sull'intossicazione da chinina.* Lezione clinica, Policlinico II pag. 340, 1895.

50. MUSCATO PASQUALE. *Sulle localizzazioni muliple della infezione palustre, ecc.* Morgagni, ottobre-novembre 1890 e ottobre-novembre 1892.

Cita qualche caso di albuminuria e nefrite, ma la etiologia è ammessa con pochissima critica.

51. MYA e VANDONI. *Contributo all'albuminuria e nefrite sperimentale.* Giornale della R. Accademia Medica di Torino, vol. 31, 1883.

52. NERET. Archiv. génér. Dicembre 1897.

3 casi, di cui 2 di etiologia assai incerta, non utilizzabili a causa della incompletezza della semejologia urinaria dell'epoca.

53. PENSUTI. *Tossicità delle urine dei malarici.* Congresso di Med. interna, 1892.

54. PENSUTI e BOTTAZZI. *Tossicità delle urine dei malarici.* Sperimentale, anno 48, sez. Biologica, 1894, Fasc. III.

55. PERNICE e SCAGLIOSI. Citato da SENATOR (66)

56. PLIQUE. *Les néphrites palustres.* Journal des praticiens, n. 48, 1897.

Articolo riassuntivo sullo stato della questione.

57. POSNER *Zur Aetiologie des Nephritis.* Berliner klin. Wochenschrift 885, 7 ottobre, 1895 ovvero: Naturforscherversammlung zu Lübeck. Sect. f. inn. Med. Sitzung an 18 sept. 1895.

58. RAYER. *Traité des maladies des reins.* Paris, 1840.

Nega l'azione della malaria sul rene: ne ammette tutto al più l'influenza sopra una nefrite preesistente. La chinina modifica la febbre, non la nefrite.

59. REM-PICCI. *La secrezione urinaria nella infezione malarica.* Boll. della R. Accademia Medica di Roma XXII, 1896.

60. ROCQUE et LEMOINE. *Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme.* Revue de médecine X, 11, pag. 926, 1890.

61. ROSENHEIM. *Ein Fall von Malarianephritis.* Deut. Med. Wochensch. 1886, pag. 752, n. 43.

Un caso di nefrite acuta da quartana triplicata.

62. ROSENSTEIN. *Beitrag zur Aetiologie der parenchymatösen Nephrites.* Virchow's Arch. XIV, 1858, pag. 110.

63. ROSENSTEIN. *Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten.* IV Auflage, 1896.

64. SALKOWSKI e LEUBE. *Trattato dell'urina*, traduz. italiana, pag. 532.

Riferiscono frequenti le albuminurie nella malaria: riportano un caso di nefrite acuta leggera guarita con la chinina. Ammettono la malaria causa di morbo di Bright cronico; più raramente di degenerazione amiloide.

65. SCHNEIDER. *Beiträge zur Statistik der Aetiologie der Nephritis*. Diss. Göttingen 1887.

Statistica dell'Osp. Ernest-August in Gottinga dal 1871 al 1885: 1 caso di albuminuria, 1 di nefrite acuta, 2 di nefrite cronica. La etiologia malarica non è dimostrata chiaramente.

66. SENATOR. *Erkrankungen der Nieren*. Wien 1896 (fa parte del grande trattato di patologia pubblicato a cura del NOTHNAGEL).

67. SOLDATOW. Citato da SENATOR (66). *Petersb. med. Wochenschr*. 1878, n. 42

Frequente nelle paludi del Danubio la nefr. cronica da malaria con esito in raggrinzamento.

68. SONNTAG A. *Beitrag zur Statistik der Aetiologie der Nephritis*. Inaug.-Dissert. Goettingen 1892.

Statistica delle nefriti nell'Osp. Ernst-August di Gottinga dal 1886 al 1889, su 107 casi 1 da malaria, ma poco persuasivo.

69. SOREL. *De l'intoxication tellurique au point de vue des formes morbides en général et des rapports avec les autres maladies*. - Gaz. hebd. de méd. et de chirurg, n. 28-29, 1880.

Dice esistere la nefrite malarica, ma non doversi parlare di nefrite intermittente.

70. STEFANOWICZ. *Drei Fälle von Nefritis malarica*. Wiener klin. Woch., n. 20, 1893.

Tre casi bene studiati di nefrite acuta leggera; guariti con chinina; etiologia abbastanza chiara.

71. THAYER. *Lectures on the Malarial Fever*. N. York, Appleton, 1897.

72. TOMASELLI. *Intossicazione chinica e febbre malarica*. Catania, 1897.

73. TOMASELLI. *Intossicazione chinica*. 1º Congresso di Med. in Roma, 1887.

74. WELCH and THAYER. Articolo *Malaria* del trattato: *A system of pratical Medecine by American Authors*, 1897. - Estratto a pag. 130 « Nephritis », scritto da THAYER.

75. WOOD. *Some points in the treatement of chronic albuminurie*. New-York Record. Marc. 24, 1888.

Ammette la malaria causa importante per il grosso rene bianco: la prognosi favorevole; la chinina come terapia.

76. ZAKIEFF. *Contribution à l'étiologie de la néfrite. Rôle important de l'impaludisme*. Wratch 1897 e Médecine moderne, 21 agosto 1897.

Sopra 81 casi di nefrite osservati a Simféropol in tre anni ha notato 16 volte antecedenti palustri, ossia 19, 7 %; il tempo tra la infezione malarica e l'apparizione dei sintomi renali variava da un mese a quattro anni; tende ad ammettere frequente l'etiologia malarica.

77. ZAKRZECKY. Citato nello *Jahresbericht* di Virchow e Hirsch, 1870. Journal für Militärzte.

Riferisce la malaria non rara causa di nefrite nel Caucaso.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DI PADOVA

diretta dal prof. **A. De-Giovanni**

RICERCHE INTORNO ALL'EZIOLOGIA DELLA CIRROSI EPATICA
in Padova e in Venezia

STUDI STATISTICI E INDAGINI
[**616.36**]

DEL

Dott. GIACINTO VIOLA, aiuto

(Cont. e fine, vedi fascicolo 4)

Queste informazioni fornitemi dagli stessi alcoolisti, ho avuto la soddisfazione di vedere confermate da quelle del segretario della *Camera di commercio ed arti di Padova* che aderendo cortesemente ad una mia preghiera, le ha raccolte da parecchi tra i principali venditori di bevande spiritose della città e poi riassunte nella lettera seguente:

CAMERA DI COMMERCIO ED ARTI
DI PADOVA.

Padova, 3 luglio 1897.

Le comunico colla presente le informazioni che ho potuto attingere da fonti attendibili in risposta al questionario della gentile sua, ecc.

L'uso del vino meridionale in questa città e provincia data dal 1870 circa. Il vino stesso, essendo di forza alcoolica molto superiore al nostrano, serve generalmente per miscele (tagli) coi nostri, fatta eccezione per il prodotto di alcuni centri del mezzogiorno (Avellino, Pratola), il quale per affinità di gusto e di forza col nostrano si vende puro.

Del resto il vino nostrano di qualità buona è qui sempre preferito dalla popolazione meno abbiente.

Qualora si giungesse ad ottenere una raccolta abbondante e buona, è certo che andrebbe di molto limitandosi la ricerca del vino meridionale, in genere meno preferito, anche se di minor costo.

Dato anche il caso di una produzione abbondante di vino nostrano, non si crede

possa scemare l'abuso, pur troppo invalso, dei liquori. Il numero delle bottiglierie e delle bettole ove si fa spaccio al minuto di liquori è da qualche tempo considerevolmente aumentato (1).

Gradisca, ecc.

Devot.

D. Lanzetti.

Io voglio subito qui presentare al lettore, per il confronto, un'altra lettera scrittami dal signor cav. G. B. Canale segretario della Camera di commercio di Venezia, il quale ebbe la bontà di trasmettere un mio questionario a molti dei principali commercianti di alcoolici della città, e poi di riassumerne le risposte nel seguente modo:

CAMERA DI COMMERCIO ED ARTI

DELLA PROVINCIA DI VENEZIA

N. 4393. Venezia, lì 23 giugno 1897.

Non ho potuto prima d'ora, ecc.... Pregiomi ora di darle in proposito le seguenti indicazioni, ottenute da persone che ritengo assai bene informate:

I. Il consumo del vino in genere è di otto parti o dieci di vino meridionale e di due parti di vino veneto.

II. Il commercio dei liquori aumenta o diminuisce a seconda del prezzo dei vini, sicchè quando questi ultimi aumentano di prezzo il commercio dei liquori è molto maggiore.

III. Sono preferiti i liquori dai gondolieri, pescatori, ed operai in confronto delle altre classi della popolazione.

Anno	Liquori superiori a 59°	Liquori inferiori a 59°	Liquori in bottiglie
1890	Ett. 872.21	»	Num. 7620
1891	» 780.66	852.75	» 7165
1892	» 725.17	741.75	» 8763
1893	» 792.81	708.80	» 8413
1894	» 839.83	716.08	» 8354
1895	» 885.46	658.91	» 7357

IV. L'uso del vino meridionale a Venezia è cominciato in piccole proporzioni negli anni 1867-68, aumentò gradatamente fino al 1880 circa, dalla quale epoca la popolazione non solo povera, ma anche media, vi si è abituata, perchè vino robusto, amabile ed economico per le famiglie.

(1) Esporrò più oltre le ragioni per cui non ho creduto di prendere in considerazione i liquori. L'aumentato numero delle bettole, non indica necessariamente il maggior consumo. Del resto il consumo dei liquori è stato il seguente nell'ultimo sessennio.

V. Il vino meridionale è generalmente bevuto puro, e solo in rari casi viene tagliato col nostrano (veneto).

VI. Anche se vi è produzione abbondante di vini nostrani, poco o nulla diminuisce il commercio del vino meridionale, poichè chi è abituato a quel gusto, non si adatta a quello aspro e stringente dei vini veneti comuni.

Con stima distinta,

Devotissimo suo
G. B. Canali.

Più marcato contrasto fra questi due documenti era impossibile aspettarsi, per ciò che riguarda il vino.

Per ciò che riguarda, gli alcoolici sotto forma di liquori, è quasi inutile che io dica che, trovandosi le due città nelle stesse condizioni per qualità e quantità, non possono servire di spiegazione alla notevole differenza dal lato patologico. Le due popolazioni non amano fino ad ora eccessivamente l'acquavite, e il vino è di gran lunga la bevanda preferita. Anche il fatto che i liquori vengono in parte abbandonati non appena diminuisce il prezzo del vino (rilevato al capoverso II di questa lettera) prova ciò all'evidenza.

Durante lungo tempo io non ho cessato di raccogliere dalle persone di ceto più differente, verbalmente, informazioni intorno alle qualità dei vini consumati dalla popolazione povera di Venezia. Farò grazia al lettore dei miei appunti; essi effettivamente si risolverebbero nella ripetizione di ciò che così chiaramente è esposto nella lettera sopra trascritta. Per ciò, sebbene per Venezia io non possa fornire al lettore la controprova delle cifre, come per Padova, posso assicurare che la natura delle informazioni assunte dalla segreteria della Camera di commercio, presso tante fonti diverse, fornite da persone che disinteressatamente riassumevano le impressioni ricevute durante lunghi anni di commercio in vini, offre sufficiente garanzia, quanto e più delle cifre.

Risulta dunque che, mentre in Padova il vino meridionale *non piace*, nè riesce a vincere cogli anni la ripugnanza della cittadinanza, ed è abbandonato in gran parte non appena i vini locali scemano di prezzo, e la proporzione di quello che si beve è di circa *uno* per *quindici* di vino veneto, e questo poco è usato in gran parte mescolato al vino locale, e venduto quasi esclusivamente alla popolazione più misera; in *Venezia* invece è *il vino veneto che più non piace*, tanto rapidamente il *baccaro* vi è stato accettato, e vi si è diffuso anche alla classe media, giungendovi il consumo alla proporzione inversa di Padova, a *10* cioè di vino meridionale per 2 di vino veneto.

Ora io dirò subito che mi sono convinto di questo: che i vini veneti, bevuti in modo immoderato per moltissimi anni, costituiscono tuttavia una lieve minaccia alla salute, e in modo straordinariamente raro ingenerano la cirrosi. Tale sarebbe la ragione della scarsità dei cirrotici in Padova.

Il fatto che i cirrotici vanno aumentando in questa città, si spiegherebbe con questo, che i vini meridionali vanno lentamente entrando nell'uso della cittadinanza, avversa ad essi per lo passato. L'altro fatto dell'abbondanza della cirrosi in Venezia, sarebbe d'accordo col quasi esclusivo consumo dei medesimi vini provenienti dalle provincie meridionali d'Italia, sotto i quali il nome di *baccaro*, sono da molti anni, assai più che in Padova, accettati dalla popolazione povera. Abituatasi oramai al loro sapore, essa trova nel prezzo assai minore, tuttavia compagno ad una robustezza molto superiore ai vini locali, ragione sufficiente per preferirli.

Ma certamente qualcuno si meraviglierà che io cerchi nel *vino* la ragione della cirrosi, le *cirrosi* da *vino* essendo generalmente ritenute come eccezionali.

Intanto non è il caso di pensare, per es., alla birra. Oltre che questa bevanda è stata sempre considerata come poco capace di causare gravi disordini epatici, il consumo che di essa avviene nelle due città è insignificante, sebbene superiore in Venezia di circa 1300 ettolitri.

In oltre, essendo da noi la birra, pel suo alto prezzo, bevanda di lusso, non viene usata dalla popolazione povera, e sarebbe strano davvero invocarla a spiegazione di fenomeni morbosi studiati appunto nelle classi sociali inferiori.

Del pari sarebbe un non senso, come ho già notato, attribuire le cirrosi di Venezia ai *liquori*, da poi che gli stessi liquori (1), presso a poco nella stessa quantità si consumano in Padova, eppure le cirrosi vi sono rarissime.

Il concetto della maggiore nocività dei liquori, fra tutte le bevande alcooliche, è stato quasi generalmente accettato in patologia, ma merita un esame dettagliato.

Esso si impose da principio pel fatto del contenuto in alcool incomparabilmente più elevato a confronto dei vini. Se alle conseguenze morbose dell'abuso delle bevande spiritose si è dato il nome di alcoolismo e alle cirrosi che si verificano nei bevitori quello di *cirrosi alcooliche*, egli è perchè appunto nell'alcool si è voluto vedere l'origine esclusiva di tante forme morbose. Però trasportato rapidamente questo concetto sul campo sperimentale, doveva serbare a una falange di osservatori la più completa delusione!

Quanti autori non tentarono nei più diversi animali di riprodurre l'epatite interstiziale col mezzo dell'alcool! DAHLSTROM, DUCKEK, e poi LALLEMAND, PERRIN e DUROY (2) non ricordano alcuna lesione epatica all'autopsia dei cani intossicati coll'alcool. KREMIANSKY (3) ha notato nel I° e nel II° cane, avvelenati con acquavite durante *uno* e *tre* mesi, solo una leggera degenerazione grassa del fegato, e similmente MAGNAN (4) in un cane avvelenato con alcool per due mesi con dosi tossiche molto elevate. STASSMANN (5) e MAIRET e COBEMALE (6) non riprodussero anch'essi che la steatosi epatica.

Tutti questi autori però non si erano occupati del fegato che in maniera accidentale.

ZÉNON PUPIER (7), le cui prime osservazioni rimontano al 1868, sperimentò sopra polli e conigli. Questi ultimi diedero pochi risultati, ma i polli reagirono differentemente all'*absinthe*, al *vino bianco*, al *vino rosso* e all'*alcool assoluto*. Ritornerò su questo lavoro per quanto riguarda il vino e l'absinthe. Per ciò che riguarda l'alcool,

---

(1) Da informazioni assunte presso le Camere di commercio delle due città risulta che i liquori comuni sono per la massima parte di produzione locale, e fra i due centri avviene uno scambio rispettivo. Però tra le qualità più ordinarie di acquavite si smerciano anche quelle di Puglia e di Piemonte, di sapore molto aspro e di poco costo.

(2) DAHLSTROM, DUCKEK, LALLEMAND, PERRIN, DUROY, citati da LAFFITTE (Dissert. Paris, 1892), da BOIX (Th Paris, 1894), da SIEGENBECK (Ziegler's Beiträge, 1896) e da altri.

(3) KREMIANSKY, *Ueber die Pachymeningitis chronica haemorragica*, ecc. Arch. f. Path. Anat. u. Phys. Bd. XLII (IV PF. Bd. II) Heft 3, p. 339-340.

(4) MAGNAN, *Recherches de Physiologie pathologique avec l'alcool*, ecc. Arch. de Physiol. norm. et path. 1873, pag. 115.

(5) STASSMANN, vedi LAFITTE o. c.

(6) MAIRET et COBEMALE, Journal de Pharmacie et de Chimie, XVIII, 17.

(7) Z. PUPIER, *Démonstration expérimentale de l'action des boissons*, ecc. C. R. de l'Acad. des Sc. 1872, vol. 74 pag. 1415. - *Action des boissons dites spiritueses sur le foie*. Arch de Physiol. n. e p. 1888, S. IV, T. I, pag. 417, in cui a proposito della pubblicazione di STRAUS et BLOCQ (vedi poi) pubblica i protocolli delle esperienze, i risultati sommari delle quali erano stati comunicati all'Acad. des Sc. 1872.

le lesioni interstiziali del fegato furono così scarse e così poco caratteristiche da costituire un dato sperimentale di assai dubbio valore.

Da parte sua SABOURIN (1) non ha ottenuto nelle cavie alcoolizzate durante quattro e sei settimane con soluzioni titolate sempre più forti, che la steatosi sovraepatica con flebite capillare della stessa regione.

Le esperienze di DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ (2) sono più importanti pel numero loro e per la durata. Essi sperimentarono sui maiali e fecero uso di alcool di varia provenienza: l'alcool *etilico* dal vino, dalle patate, dal grano, dalle barbabietole, l'alcool *metilico*, l'alcool *industriale*, l'*absinthe*. Se si tratta di alcool etilico, le lesioni sono inapprezzabili dopo trenta mesi.

DE GRAND MAISON (3) aveva per principale obbiettivo le lesioni cellulari del fegato; ma non ha trovato come lesione di natura connettivale, che sclerosi embrionale disseminata, a piccoli noduli, senza sistematizzazione netta (iniezione di alcool assoluto allungato sul peritoneo delle cavie).

AFANASSIEW (4), il quale somministrava a cani e a conigli alcool etilico e talvolta alcool metilico e amilico, non ebbe per risultato nei cani che assai poche alterazioni; nei conigli infiltrazione grassa, come pure necrosi da coagulazione con cellule giganti in gruppi. Insistendo nella somministrazione dell'alcool, l'accumulo del grasso e la infiltrazione diminuiscono. Non vi fu nessuna vera neoformazione di tessuto connettivo.

KAHLDEN (grosse dosi di alcool etilico e metilico) (5) tenne in vita gli animali fino a 218 giorni, e nei cani, conigli e polli non rilevò alcuna alterazione cirrotica, ma molte alterazioni cellulari. LAFFITTE (l. c.) è ritornato ancora nel 1892 su questi esperimenti avvelenando con alcool etilico a 95^0 due conigli per 7 mesi e 7 mesi e mezzo, e mescolandolo agli alimenti. La conclusione che egli trae dai suoi esperimenti è la seguente: « l'alcool lede direttamente la cellula epatica e provoca la sua atrofia pura e semplice: non provoca nè flebite, nè arterite ».

Finalmente BOIX (l. c.), le cui esperienze condussero al medesimo risultato, concluse per l'essenziale azione steatogena dell'alcool, il quale è tossico, ma non irritante.

Recentissimamente JOFFROY e SERVAUX (6) hanno ancora tentato l'avvelenamento cronico con alcool etilico nel cane. Dopo otto mesi di intossicazione « il fegato non presentava alterazioni degne di nota ».

Come si vede, l'insuccesso ha coronato costantemente l'opera di questa folla di sperimentatori: sempre e sempre alterazioni cellulari, talvolta qualche lieve accenno all'infiltrazione, ma null'altro che ad un processo di sclerosi interstiziale possa avvicinarsi. Soltanto STRAUS e BLOCQ poterono asserire di aver prodotto nei conigli, da tanti altri inutilmente pur tuttavia tentati con dosi

---

(1) SABOURIN, citato da LÉGRY: *Cirrhoses alcooliques* Paris, 1897, pag. 101.

(2) DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, *Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique*, Paris, 1884. Vedi pure: Comptes R. des l'Ac. d. Sc., 1883, t. XCVI, p. 1557.

(3) DE GRANDMAISON, Th. Paris, 1892.

(4) W. A AFANASSIEW, *Zur Pathologie des acuten und chronischen Alcoholismus*. Ziegler's Beiträge, Bd. VIII, 1890.

(5) KAHLDEN, *Experiment. Unbersuchung. ueber die Wirk. des Alcohols auf Leber und Nieren*. Ziegler's Beiträge, 1891, pag. 349.

(6) JOFFROY et SERVEUX. *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool*, ecc. Archives de méd. expér et d'anat. path, vol. IX, 1897.

anche superiori di alcool e per più lungo tempo, lesioni nettamente sistematizzate. Effettivamente non si tratta nel loro caso che di un inizio di proliferazione interstiziale, rappresentato dall' infiltrazione embrionale parvicellulare negli spazi porta, senza del resto vera organizzazione fibrosa del connettivo. La cosa non ha molto valore. Ben può sospettarsi che un tale reperto, non confermato dalla maggioranza degli osservatori, anche da quelli più recenti e posteriori, sia in parte dovuto a qualche fatto accidentale.

Io posso dire di aver sorpreso all'autopsia di conigli sacrificati ad altro scopo, due volte il fegato duro, di colore roseo chiaro, leggerissimamente granuloso, e che al microscopio presentava un' evidente fibrosi degli spazi porta, senza che fosse possibile altra interpretazione di quella di una cirrosi spontanea. Altri ha anche emessa la supposizione che dei conigli di Blocq e Straus si trattasse di infezioni secondarie pervenute al fegato pei canali venosi e linfatici, forse inquinati dall'esofago e dallo stomaco, per effetto del giornaliero cateterismo che serviva alla introduzione delle bevande. Anche Lafitte vide eccezionalmente un'infiltrazione embrionale leggiera coincidere con gravi gastriti e la interpretò come dovuta ad infezioni secondarie.

Pertanto, l' esito di questi esperimenti fece a molti portare il pensiero sull'importanza tossica che potevano avere gli altri componenti delle bevande alcooliche : gli *alcool inferiori*, i *bouquet*, i vari *alcaloidi*, ecc., che entrano nella composizione dei vini e liquori, furono oggetto di indagini particolari; e chi sperimentò la intossicazione cronica col loro mezzo e chi coll' acuto avvelenamento cercò di stabilire una scala tossica per queste varie sostanze.

Troppe pagine occuperebbe qui l' esposizione di tante ricerche. Ricorderò i nomi di Albertoni e Lussana (1), di Dujardin-Beaumetz et Audigé (2), di Richardson (3), di Reichert e Wolcott Gibbs (4), di Picaud (5), di Daremberg (6), i quali si diedero allo studio del valore tossico dei vari alcool nell' avvelenamento acuto, e concordemente dimostrarono che più si discende nella scala degli alcool e più essi diventan velenosi: l' alcool metilico è meno tossico dell'etilico, questo dell' amilico, ecc. L'avvelenamento cronico con questi alcool, separatamente, a Dujardin B. e Audigé; quello con le miscele di alcool etilico e amilico a Straus e Blocq, e ad Afanassiew; con alcool etilico e metilico mescolati a Kahlden, non han dato al solito per risultato che alterazioni cellulari.

Inquanto ai bouquet e ai vari alcaloidi dei vini, venne studiata la loro azione da Laborde e da Daremberg specialmente con iniezioni sottocutanee e intravenose nelle cavie e nei conigli; e venne così messa in evidenza l' altissima tossicità del *furfurol* che si trova negli alcool non rettificati, dell' *aldeide salicilica*, del *salicilato di metile*, che danno il profumo al *bitter*, all' *absinthe* e al *vermouth*.

---

(1) Straus et Blocq, *Étude expérimentale sur la cirrhose alcooliq e du foie*. Arch. di Physiol. n. et p., 1897. Anche Masius (di Liegi) ha riferito all'Acad. de Méd. de la Belgique (28 maggio 1892) le esperienze di De Rechter, positive nei cani e conigli. La comunicazione è troppo breve per poterla discutere. Mi è ignoto il lavoro originale di De Rechter.

(2) Albertoni e Lussana, Lo Sperimentale, ottob.-dic. 1874.

(3) Duyardin-Beaumetz et Audigé, C. R. Acad des sc, 1875 e o. c.

(4 Richardson. *London on alcohol*, Seventh, edit. citata da Riche (Encyclopédied'Hygiène, Crp. Boissons).

(4) Reichert Edw e Wolcott Gibbs, Arch. f. Anat u. Physiol. 1893, Suppl. Bol pag. 201.

(5) Picaud, Compt. R. d. l'Ac. di Sc n. 15, 1897, pag. 829.

(6) Daremberg, Archives de méd. expér. VII, p. 719, nov. 1895.

Vengono ora gli esperimenti fatti colle stesse *bevande del commercio*, nella loro composizione complessa. DUJARDIN B. e A. AUDIGÉ, sperimentarono sui maiali per quasi tre anni l'*abisinthe* senza risultato che la degenerazione grassa del fegato. Invece ZÉNON PUPIER (1) sui polli ha ottenuto coll'*absinthe* un'epatite interstiziale con neoformazione vera di tessuto connettivo, e col parenchima secondariamente strozzato, degenerato e riassorbito; col *vino bianco* un'atrofia primitiva delle cellule, con neoformazione secondaria; col *vino rosso* infiltrazione grassa delle cellule, ma senza proliferazione interstiziale. Le bevande venivano somministrate allungate con acqua: i polli le assumevano spontaneamente.

L'autore crede che debba esistere una geografia dell'alcoolismo dipendente dalla varia composizione delle bevande nei vari paesi. MAGNAN (o. c. 1873) però, avendo somministrato ad un cane l'*absinthe* nella dose di 60-120 gm. ogni giorno, non riscontrò alcuna lesione interstiziale del fegato. L'esperimento però durò soltanto un mese e fu fatto sopra un cane con fistola gastrica. Anche DUJ.-BEAUM. e AUDIGÉ registrarono fatti negativi colla somministrazione di *absinthe* e tintura di *absinthe*. Nessuna proliferazione interstiziale, ma solo congestione epatica (o. c. 1875). E LAFFITTE più recentemente, che somministrò ai conigli *absinthe*, *vino* e *alcool* in quantità rilevante per la durata anche di 8-10 mesi, non riscontrò nel fegato nessuna alterazione riferibile ad un processo di cirrosi, ma solo lesioni cellulari.

Finalmente DAREMBERG dopo essersi convinto che la tossicità delle bevande alcooliche iniettate nelle vene dei conigli a dose mortale, non dipende affatto dal loro contenuto in alcool etilico; che una soluzione al 10 per cento di alcool etilico chimicamente puro è meno velenosa di un'eguale soluzione di alcool impuro, per es., dell'*acquavite* di vino, passa ad occuparsi della tossicità dei *vini*. Essi sono più velenosi di una soluzione corrispondente di alcool etilico, più della stessa acquavite ridotta alla medesima concentrazione in alcool.

Il vino contiene, come fa osservare DAREMBERG, tutte le impurità alcooliche racchiuse nell'acquavite di vino, ma ne contiene altre che non passano nella distillazione dell'acquavite dal vino: esse aumentano la tossicità del vino in confronto del prodotto della sua distillazione. Le esperienze sui conigli dimostrano che la grande tossicità dei vini rossi risiede non nelle sostanze volatili, ma nel residuo della distillazione dell'alcool, nell'estratto.

DAREMBERG si occupa anche delle tossicità del *cognac*, *rhum*, *anisette* ed altri liquori.

Insomma ciò che risulta da tutto questo materiale sperimentale, a ben guardarvi dentro, si è che di tutti i fatti morbosi imputati alle bevande alcooliche, l'alcool etilico è il fattore meno probabile, e però non esiste forse in patologia denominazione più impropria di questa: *alcoolismo e cirrosi alcoolica*.

Fin dal 1862 MICHEL LÉVY (2) scriveva: « l'azione particolare delle bevande alcooliche è in rapporto con la natura e la proporzione di altre sostanze oltre l'alcool, le quali si riscontrano in ogni bevanda; più deboli e più fuggitive, esse soprappongono i loro agli effetti degli alcool, senza mai dominarli ». Egli rico-

(1) Z PUPIER. *Action des boissons dites spiritueuses sur le foie.* Arch. d. Physiol., 1888, IV, I, pag. 41.
(2) MICHEL LEVY, *Traité d'hygiène*, t II, pag. 70, 1862.

nosceva l'importanza degli *altri* componenti, ma ne subordinava ancora l'azione. Oggi invece, dopo più di 30 anni d'indagine esperimentale, dopo compiuta da una pleiade di osservatori, sui più diversi organismi, l'analisi dell'azione fisiologica dei singoli componenti delle bevande alcooliche, DAREMBERG ha potuto nettamente concludere che di tutte le sostanze tossiche contenute nelle diverse bevande, l'alcool etilico è la meno tossica; tanto è vero che la tossicità non dipende dall'alcool ma da altri fattori, che i vini sono relativamente più tossici dell'acquavite.

Ritornando alla cirrosi, se adunque il quantitativo alcoolico delle bevande spiritose si prenda in considerazione, si deve riconoscere che nel campo sperimentale, l'alcool etilico non ha mai prodotto la cirrosi. Se del grado di nocività delle varie bevande di fronte a questa forma morbosa, si voglia giudicare col criterio generale del grado di tossicità, forza è che il vino venga indicato come assai più pericoloso della stessa acquavite. In un litro di vino si beve più di alcool superiore che in un litro di acquavite di vino (DAREMBERG); e quanto più facilmente non s'ingoia un litro di vino, che non uno d'acquavite!

Già l'esperienza del passato ci rende edotti dell'intimo rapporto che corre tra vino e cirrosi, e le osservazioni raccolte prima dell'invenzione dell'alcool (1) hanno adunque un particolare valore.

SENECA (epist. mor., lib. XV, ep. 3, 95, § 16) fa il quadro dell'alcoolista cronico con una verità sorprendente, e allude agli edemi con alcune frasi: ..... *inde in totam cutem humor admissus, distentusque venter, dum male assuescit plus capere quam poterat; inde suffusio luridae bilis .....*

I *medici di Salerno* conoscevano bene gli effetti morbosi dell'eccesso del vino: ARNAULD DE VILLENEUVE, (*Scholae Salernitanae*, Venetia, 1514) ha il seguente passaggio: « *Frequens enim ebrietas inducit sed incommoda in corpore humano..... quorum primum est corruptio complexionis hepatis quia vinum superflue bibitum ad hepar venit..... unde hepar amittat virtutem sanguificam et loco sanguinis generat acquositates efficientes hydropisim.....* ».

Anche VESALIO (*De corporis humani fabrica*, Venetia, 1564) conosceva e attribuiva la origine della cirrosi *agli eccessi del vino*: « *insignibus illis gurgitibus vini iecur ad nucis dumtaxat volumen reduci* » (lib. V, p. 507). L'acquavite, inventata già da qualche tempo, era tuttavia bevuta dai popoli con religione particolare, poichè godeva rinomanza di potente veleno.

Anche FERNEL (*Universa medicina*, Venetia, 1564, in-4) capitolo intitolato: *De morbis jecoris*, incolpa il vino:..... « *Vinum quoque generosum.... in corruptelam hepatis praecipitat; ita enim in scirrum deducit....* » A. LEGRAM (Rev. scien. n. 15, 1r sem., 1897) ricorda l'antico proverbio provenzale « qui a vecu dans le vin, perira par l'eau ».

Non vi è dunque ragione di tenere in così gran sospetto soltanto i liquori, e l'accusarli quasi esclusivamente della cirrosi, discolpandone i vini, mi parrebbe oggi giorno pensare in contraddizione coi più confermati dettami della scienza e dell'esperienza. Fu specialmente d'oltralpe, dalla Germania del nord, e dall'Inghilterra che venne richiamata l'attenzione sulla grande importanza dei liquori

(1) Secondo BERTHELOT, i primi indizi intorno all'invenzione dell'alcool risalgono al secolo XII. Rev. des Deux-Mondes 1893.

nella produzione di questa malattia. Ma bisogna por mente a questo, che se ai vini colà è stata data scarsa importanza, si è perchè il consumo vi avviene in maniera troppo limitata. Ben è vero certamente che la cirrosi fu in Inghilterra denominata « gin drinkers liwer » e il *gin* è un liquore: ma sonvi liquori e liquori, e intanto il *gin* non è usato nei nostri paesi.

LEUDET (1) scrive:

« Secondo CARPENTER (*Physiology of Temperance*, p. 61, 1858) la degenerazione grassa della glandula epatica sarebbe più comune negli Stati Uniti che in Inghilterra, fatto dimostrato dalle ricerche di PETERS (New-York). Al contrario la cirrosi sarebbe più rara negli Stati Uniti che in Inghilterra..... La causa di questa differenza nella frequenza relativa di questi due ordini di lesioni deriverebbe sopra tutto da ciò, che gli Americani bevono principalmente del rhum e dell'acquavite - gli Inglesi il ginepro. A Rouen, dove il consumo del ginepro è eccezionalmente diffuso, in tutte le classi della società, l'infiammazione della glandula epatica è molto più comune della degenerazione grassa ».

Meglio adunque certamente, dal punto di vista della patologia, piuttosto che distinguere le bevande spiritose in vini e liquori, in basso e alto contenuto alcoolico, piuttosto che attribuire a questo o a quel gruppo proprietà esclusive e generali, meglio assai esaminare a parte ogni singola bevanda, di ciascuna studiare l'azione speciale, e tentare, come già avvertiva PUPIER, una topografia dell'alcoolismo in rapporto colla speciale azione fisiologica delle bevande prodotte e consumate localmente.

Per molte ragioni la tossicità dei vari vini è differentissima e la loro azione sull'organismo, acutamente o cronicamente intossicato, variabilissima.

Coi vini di *Marsala*, i quali avevano pure 19-20 gradi di alcool, DAREMBERG ha ottenuto sui conigli presso a poco gli stessi effetti che con corrispondenti soluzioni di alcool puro. Il *vino bianco* alla dose di 20 gm. non uccideva il coniglio, mentre quello *rosso* lo uccideva. Col *vino bianco* Z. PUPIER ha potuto produrre una vera cirrosi nei polli, ma col *rosso* non vi è riuscito. Negli stessi polli ottenne ipertrofia della cresta in quattro mesi sia col *vino bianco* che col *rosso*; ma non ottenne nulla coll'*absinthe*. La natura di questa ipertrofia della cresta non è bene determinata, mancando l'esame microscopico. Il *vino rosso* agisce sul cuore come l'alcool diluito corrispondentemente, ma non abbassa la temperatura nè la secrezione orinaria. Ipertrofizza nella gallina la cresta in due mesi e mezzo, senza alterare il tessuto. Il *vino bianco* provoca invece nella cresta una congestione rosso-bruna, con retrazione granulosa e dilatazione dei vasi (BUCHNER, RABUTEAU, PARKER).

I *vini bianchi* contengono pochissimo tannino, e molti racchiudono dei prodotti che danno al cervello, ledono il midollo spinale, e agiscono in tutto il sistema nervoso. Essi « rompono le gambe »; la causa di questo turbamento è dovuta, si dice, a degli eteri, e secondo RABUTEAU specialmente all'*etere acetico*, che si trova talvolta nella proporzione di 4-5 grammi per litro. In generale la varietà degli effetti delle varie bevande commerciali dipendono da condizioni chimiche, bromatologiche, certamente an-

(1) LEUDET, Clinique médicale de Rouen, Paris.

cora mal definite, ma di fronte all'azione esercitata sull'organismo per diecine e diecine di anni, bisogna ben distinguere vini da vini, come liquori da liquori.

Perchè, oltre alla varia composizione dei vini, che dipende dai vari terreni, il modo di trattarli durante le loro preparazioni differisce tra paese e paese. Una delle operazioni che rende più velenoso il residuo della distillazione del vino è la *gessatura*, per mezzo della quale viene attivata la fermentazione, e affrettato lo spoglio del vino in molti paesi d'Italia, di Spagna e di Francia (1).

Siccome sono i vini rossi quelli che vengono di preferenza gessati, si spiega la maggior loro tossicità, che è effettivamente dovuta non a sostanze volatili ma al residuo delle distillazioni (Daremberg, op. cit.).

Veramente adunque se, secondo le belle ricerche di Daremberg, massima importanza ha il residuo della distillazione in generale, non sarà inutile avvertire che i vini provenienti dalle provincie meridionali d'Italia appunto offrono una percentuale di estratto molto elevato in confronto dei vini veneti. I vini rossi meridionali importati nel Veneto, derivano dai territori di Marsala, Catania, Messina, Palermo, Siracusa, Milazzo, Scoglitti, Riposto, Trapani, Mazzara, Pantelleria, Termini, e anche dai territori di Avellino, Trani, Lecce, Brindisi, Bari e Barletta, secondo informazioni attinte da più parti, presso la dogana di Venezia e presso i maggiori grossisti di vini meridionali nonchè dalle Camere di commercio. Or bene, dalla media calcolata sopra 500 analisi fatte sopra questi vini, e sopra quelli delle *provincie venete* (Verona, Treviso, Padova) dal 1883 al 1893 (2) risultano le seguenti percentuali d'estratto:

Vini siciliani e meridionali gm. 44,81 di estratto per ogni litro di vino. Vini veneti gm. 22,03 di estratto per ogni litro di vino.

I primi presentarono un *massimo* di gradi 121,50 (Barletta del 1893) e un minimo di gradi 17,15 (Barletta del 1888) di estratto per ogni litro.

I secondi ebbero un *massimo* di gradi 39,55 (Valpolicella 1886) e un *minimo* di gradi 12,60 (Modigliano Veneto 1883).

Da queste cifre risulta che i vini meridionali non solo sono in media il *doppio* più ricchi in estratto in confronto dei veneti, ma possono talvolta raggiungere cifre assai elevate.

E se, finalmente, fra le varie sostanze componenti l'estratto, specialmente ai sali derivanti dalle gessature si debba portar l'attenzione, avvertirò che l'uso di gessare i vini è molto esteso nelle provincie di Sicilia, e per quei vini che debbono viaggiare la gessatura si fa anche più generosamente.

Allorquando nel 1892 cominciò ad aver vigore presso qualche municipio la legge di pubblica sanità, per ciò che riguarda la gessatura, furono dai relativi laboratori chimici sorpresi in commercio vini meridionali che contenevano il 6-7 $^{\circ}/_{00}$ di solfato potassico.

Ora l'abuso, col retto funzionamento del servizio sanitario, si può dire quasi abolito, poichè i vini, oltre il limite di 2 $^{\circ}/_{00}$ di solfato potassico, vengono fatti

(1) Il solfato di calce immesso nel vino si combina col *tartrato potassico*, donde derivano il *solfato potassico* e il *tartrato di calce*. Ma durante la fermentazione producendosi *acido acetico* e *propionico* si ha la formazione di *acetato* e *propionato potassico*, corpi molto tossici.

(2) Queste medie furono calcolate sopra i dati pubblicati dal Ministero di agricoltura, industria e commercio, sotto il titolo: *Notizie e studi intorno ai vini ed alle uve d'Italia.* Roma, Tip. Bertero 1896.

tagliare fino ai limiti voluti dalla legge. Questa eccellente misura igienica è opera però di pochi anni, e per Padova e Venezia tutta recente. Mentre da altra parte, se si vuole, resta il fatto che simili vini sono ad ogni modo manifatturati, e il solfato che essi contengono non è il genuino dei vini naturali del settentrione d' Italia, specialmente del Veneto. Ad ogni modo io non insisterò esageratamente sull' importanza dei solfati potassici, troppo limitate essendo le mie ricerche sopra questa circostanza di così alta importanza. E senza intendere di pronunziarmi sul *quanto* dell' importanza del residuo della gessatura in mezzo a tutti gli altri corpi componenti il vino, che possono agire sul fegato, mi limiterò a soggiungere come, dopo che mi furono noti i risultati ottenuti da DAREMBERG (1) nell'avvelenamento acuto col solfato e bitartrato potassico, io ebbi a rimpiangere che in mezzo al gran cumulo di sostanze colle quali fu tentato l'avvelenamento cronico degli animali, allo scopo di riprodurre la cirrosi atrofica, non fossero stati da alcun sperimentatore giammai messi alla prova i sali potassici. Ma una recentissima comunicazione di LANCERAUX all'Accad. di medicina di Parigi (7 settembre 1897) è venuta inaspettatamente a colmare questa lacuna.

Veramente da molti anni questo insigne scienziato persegue l'obbiettivo di separare gli effetti prodotti sull'organismo dall'abuso delle *varie* bevande alcooliche, e appunto della derivazione della cirrosi epatica dal vino è stato sempre valido sostenitore.

Era dunque con somma compiacenza che io mi ero accinto all' esposizione delle sue importanti osservazioni, le quali risalgono a circa il 1860, e di poi furono sempre più ampliate e confermate. Oggi (2) mi è grato di poter fare all'ultima ora, prima delle pubblicazioni del mio lavoro, una breve aggiunta per riferire anche intorno alle sue ultimissime ricerche. In una lezione raccolta da BESANÇON e fatta all' *Hôpital de la Pitié* nel 1866 (3), LANCERAUX riferiva che sopra 95 casi di cirrosi epatica da lui studiati bene eziologicamente, 89 erano dovuti all'abuso di vino; le osservazioni risalivano a 25 anni innanzi. Fin d'allora l'autore pensava che l'alcool non poteva essere il fattore dell'epatite interstiziale, ma piuttosto gli acidi del vino. La maggiore frequenza della malattia negli uomini attribuiva al fatto che abusano più del vino, mentre le donne abusano più dei liquori. Notava come in Inghilterra e in Olanda, ed in generale nei paesi nordici, sieno meno frequenti le cirrosi e appunto meno usato il vino. Nel 1887 ritornava sull' argomento comunicando all'Accademia di medicina una memoria intorno alle manifestazioni morbose speciali alle bevande conosciute sotto il nome di « amari, di aperitivi ».

Qualche anno più tardi gli fu possibile stabilire definitivamente i caratteri dei disordini prodotti dall'abuso del vino. In un articolo stampato nella *Gazette des Hôpitaux* (1895, n. 30) fa specialmente un quadro accurato dell'absinthisme, e in quanto al vino egli nota che al contrario di ciò che avviene per le bevande ad essenza, la sensibilità dolorifica è diminuita o abolita, almeno alle estremità inferiori. In quanto all'azione sul fegato, così si esprime: « l'alcool, come pure gli aperitivi non modificano il volume del fegato, mentre l'abuso del vino lo fa aumentare sempre in capo a qualche anno ». Qualche mese più tardi (13 agosto 1895), fa all' Accademia di medicina un'altra comunicazione in cui particolarmente si occupa dell' intossicazione vinica, e in riguardo al fegato così si esprime:

(1) Cfr. SIENGENBECK VON HENKELOM. *Die experimentelle Cirrhosis hepatis*. Ziegler's Beiträge 1896, p. 22.

(2) Novembre 1897. Le mie ricerche furono terminate coll'anno scolastico (1897) e il manoscritto completato nell'agosto.

(3) Vedi Riforma medica, 1886, n. 295.

En même temps apparaissent la dyspepsie et l'augmentation de volume du foie et de la rate. Ces dernières modifications sont constantes. Non seulment le foie descend au depens des fausses côtes, mais il s'èleve au dessus du mamelon. C'est là un fait caractéristique, car il ne peut se rencontrer en dehors de l' intoxication par le vin, que dans les néoplasmes. Ultérieurement survient la cirrhose. Cette affection est particulière aux buveurs de vin et ne se rencontre pas chez les gens qui boivent de l'alcool ou des boissons alcooliques.

La cirrosi è, secondo lo stesso autore, molto comune nei paesi vinicoli, nei quali i contadini non bevono che i prodotti delle loro vigne, come nelle vicinanze di *Lausanne* e di *Bourgogne*. La cirrosi sarebbe tuttavia più frequente a *Parigi*, dove la falsificazione dei vini aggraverebbe ancora le condizioni.

Nell'ultima sua comunicazione all'Acc. di Med., secondo quanto mi è dato di apprendere dalla *Gazzetta degli ospedali* (n. 114, 23 febb. 1897) e dalla *Rèvue scientifique* (2 ottobre 1897), l'Autore ha potuto ampliare la sua statistica sulla cirrosi, che oggi è basata sopra 210 casi accuratamente studiati dal lato eziologico, dei quali 68 si verificarono in bevitori di solo *vino*, 126 di *vino* e *liquori*, 12 di *vino* e *birra*, 4 di *vino* e *sidro*. Le cirrosi sono molto frequenti in *Parigi*, nei dipartimenti d' *Anju* e della *Vandèe* dove si consuma molto vino, mentre sono rare invece, nota l' Autore, in *Normandia* e in *Brettagna*, ove si consuma poco vino e molti liquori.

Ma quel che specialmente c' interessa nella nuova comunicazione si è che fino dal 1893 l' Autore ha rivolto l'attenzione ai sali potassici contenuti nei vini, sperimentandoli, col mezzo di lunghe somministrazioni, su cavie, conigli e cani, ai quali li somministrava nella quantità di 2–7 gm. al giorno. Dopo 6 a 18 giorni dall' inizio gli animali morivano presentando manifeste lesioni di cirrosi bivenosa completa, simile a quella che presentano i bevitori di vino. LANCERAUX dopo aver rammentato che i vini venduti a Parigi contengono spesso 4-6 gm. di solfato di potassio per litro, suggerisce opportune norme profilattiche, onde moderare l'uso della gessatura dei vini.

L'opinione di questo illustre osservatore, il quale così nettamente si esprime intorno al rapporto tra vino e cirrosi, e, dopo tanti anni dedicati al problema dell'alcoolismo in Francia, giunge finalmente a suggellare la propria illuminata opera di clinico colla prova sperimentale, è stata per me del massimo conforto, allorquando ne venni a conoscenza. Io spero che dopo tutto ciò apparrà chiaro anco al lettore, che se una logica eliminazione ci ha condotti a cercare *nella qualità del vino* quasi esclusivamente la spiegazione dell'abbondare della cirrosi in *Venezia*, e dello scarseggiare in *Padova*, noi ci troviamo ottimamente in armonia sia coll'esperienza del passato, sia coi dettami della scienza nuova sperimentale, e coi frutti della moderna osservazione clinica, per quanto l'opinione della derivazione di questa malattia dai liquori vada ancora per la maggiore!

Del resto già i fatti s' imponevano, non bisogna scordarlo, con una evidenza particolare. Sotto ogni punto di vista, per razza, per usi e costumi, per clima, per altitudine, due centri popolati, in una stessa regione, si trovano in condizioni identiche perfettamente. *Una sola* e profonda differenza esiste, e questa riguarda la *qualità dei vini*. E una profonda differenza esiste nella morbilità di queste due popolazioni, ed essa appunto riguarda una malattia che ripete facilmente dall'abuso del bere la sua origine. Come non mettere in dipendenza l'un fatto dall'altro? Come non pensare che la qualità dei vini abbia la massima importanza nell' eziologia di questa malattia? Come non convenire che Padova offre all'osservatore la prova del fatto che i bevitori di vino veneto sfug-

gono alla cirrosi di Laennec, mentre Venezia accusa di questa forma morbosa fortemente i vini meridionali?

Io per me riguardo effettivamente l'introduzione del così detto *baccaro* in queste provincie come una grave minaccia per la salute pubblica. Non frenate dall'influenza del clima, come avviene nelle provincie meridionali, dove in causa della calda temperatura dell'aria, la metamorfosi delle sostanze alimentari ha luogo meno celermente, e l'organismo meno abbisogna dei mezzi di risparmio, le popolazioni venete si abbandonano alle più copiose libazioni, favorite dal minor costo della bevanda. La quale, per la sua stessa composizione, secondo ogni probabilità indipendentemente dal maggior contenuto alcoolico, più facilmente per effetto delle sostanze varie che compongono l'alto percentuale di estratto, e forse più specialmente in causa dei sali potassici, minaccia il fegato in modo particolare.

Del resto noi non abbiamo considerato che una delle tante manifestazioni dell'avvelenamento cronico da vino. Noi certamente ora possiamo dire che in Padova l'aumento della cirrosi coincide col diffondersi, sebbene tardi e scarsamente, del baccaro, pure rimanendo sempre la frequenza di questo morbo molto inferiore a quel che avviene in Venezia, dove il baccaro figura come bevanda principale.

Ma possiamo soggiungere che nè l'osservazione di questo fatto è circoscritta a queste due città, nè tanto meno l'abbondare delle forme morbose è circoscritto al fegato! Il prof. Massalongo, direttore dell'Ospedale civile di Verona, da me pregato di fornirmi qualche dato intorno all'alcoolismo in quella città, con squisita cortesia mi ha risposto nei termini seguenti:

Durante gli anni 1882-1896 di esercizio nell'Ospedale civile di Verona *mi è risultato* che i forti bevitori sono frequenti e in proporzione sempre maggiore *e fanno uso* preferibilmente di vino baccaro e di liquori, e sfuggono difficilmente alle conseguenze dell'*alcoolismo cronico.*

Coloro che ne sono colpiti presentano forme di paralisi generale, alienazione mentale (frenosi alcoolica), cirrosi epatica, neuriti periferiche ed ateromasia diffusa. Le cirrosi epatiche in generale sono frequentissime (forma atrofica, forma ipertrofica): in media dieci casi all'anno; e *coloro che furono colpiti dalla cirrosi epatica* sono sempre *bevitori e preferiscono* il consumo dei vini meridionali (eccezionalmente vini nostrani) e liquori.

Il vino meridionale (baccaro) è stato introdotto da oltre 10 anni *nella popolazione ed è stato* dalla medesima molto usato (dalla classe povera) *e bevuto* puro o tagliato coi vini nostrani.

Senza dubbio da che è in uso a Verona il vino meridionale, e il metodo di alcoolizzare i vini, il numero dei casi di alcoolismo cronico è aumentato, e ciò in proporzione.

Verona, li 26 giugno 1897.

Dott. Roberto Massalongo.

Le parole sottolineate sono quelle di una « traccia » che io ho inviato al prof. Massalongo, e a molti altri medici delle provincie venete, pregandoli di riempirla a seconda delle condizioni locali, e di aggiungervi in fine quelle considerazioni che credessero opportune. Quelle aggiunte dal prof. Massalongo, e dalle quali si accenna all'aggravarsi dell'alcoolismo in coincidenza coll'introdu-

zione del baccaro, riuscirono per me una grata sorpresa, ignorando io che in Verona, centro vinicolo, fosse così invalso l'uso del vino meridionale.

Effettivamente io avevo da alcuni medici della stessa provincia veronese ricevute altre informazioni, il tenore delle quali era opposto diametralmente a quello del prof. Massalongo. Quest' ultime suonano tutte all' unisono, ed io ne sceglierò una a caso per trascriverla qui in esteso:

Durante gli anni 1895-1897 di esercizio nel Comune di Bardolino, mi è risultato che i forti bevitori sono frequenti, e bevono esclusivamente vini nostrani e liquori, e sfuggono facilmente alle conseguenze dell'alcoolismo cronico. Coloro che ne sono colpiti presentano prevalentemente forme di affezioni mentali. In generale le cirrosi epatiche sono rare. In tutti gli anni di mio esercizio nel paese (tremila abitanti e ventidue anni di esercizio) vidi due soli casi di cirrosi. Essendo frequentemente chiamato anche nei paesi vicini, vidi in tutto sei casi di cirrosi epatica ed uno di ipertrofica. Coloro che ne furono colpiti erano bevitori, eccetto uno, e preferivano il consumo dei vini nostrani. Il vino meridionale (baccaro) è stato introdotto da circa otto anni e venne accettato pochissimo dalla popolazione, e usato tagliato coi vini nostrani. Generalmente qui bevesi molto vino, ma viene respinto il baccaro, anche se tagliato, e non si fa molto uso di liquori. Il vino del luogo è sottile, poco colorito, molto salato e aromatico e alcoolico: misura l'11 o il 12 per °/₀ di alcool. Chi si ubbriaca non risente danno durevole agli organi digestivi, la sera è fracido, al mattino sta benone. Come dissi, io ho esercitato molto in tutti i paesi circonvicini, tuttavia furono pochi i casi venutimi all'osservazione.

Bardolino, 11 giugno 1897.

Dott. Luigi Sartorari.

Tanto è vero che il grado alcoolico non conta! In un paese di 3000 abitanti, dove si beve molto vino e questo possiede 11 a 12 gradi di alcool, si presentarono due cirrosi in ventidue anni! Ma questi documenti non hanno bisogno di commenti, tanto ne è evidente il contrasto. Io non potevo aspettarmi di veder meglio coronata l'opera mia.

Ho sparso molte delle mie « traccie » per tutte le provincie del Veneto, ma troppe sfortunatamente non trovarono la via del ritorno.

Tuttavia ne ho potuto raccogliere *trentadue,* che documentano sufficientemente il mio pensiero. Il lettore troverà nelle pagine seguenti citate le più interessanti: esse costituiscono come un piccolo saggio di geografia dell'alcoolismo. Tra di esse sonvene altre cinque della provincia di Verona, che sostanzialmente corrispondono a quella del dott. Sartorari. Bevitori molti, o moltissimi, cirrosi estremamente rare, vini usati i locali. Esse sono le seguenti:

S. Pietro Incariano. — Bevitori frequenti, consumo quasi esclusivo di Valpolicella; pochi casi di alcoolismo cronico, specialmente malattie mentali, e gastro-intestinali; cirrosi rarissime, il vino meridionale non è stato mai introdotto. Il dottor Percacini G. B. soggiunge: dal 1894 al 1897, io non ebbi a curare nessun caso di cirrosi. Due anni prima della mia venuta in questo Comune trovo che uno morì per cirrosi epatica, ma ignoro la causa della malattia. Qui non si produce che vino; all'acquavite di vinaccie, che si produce pure in piccola quantità, i bevitori non danno

preferenza. Nelle famiglie dove si beve molto, i figli fin dai primi anni di vita manifestano molto più frequentemente tendenza a malattie cerebro-spinali.

San Pietro Incariano, li 25 giugno 1897.

Dott. Percacini Giov. B.

Belluno Veronese e Brentino. — Bevitori frequenti, consumo di vini nostrani e liquori, alcoolismo raro sotto forma di polisarcia, ateromasia, e qualche raro caso di cirrosi in bevitori di vini e liquori; vino meridionale poco accettato, usato tagliato col vino locale. « In questi Comuni essendo relativamente scarso l'uso dei liquori in genere, non che dei vini adulterati e meridionali, ed usandosi più che altro vini nostrani, non ricchi troppo di alcool, le cirrosi epatiche si sono sempre manifestate e si manifestano in numero scarso. »

Dott. Sartorari Luigi.

Cà di David. — Bevitori frequentissimi di vini nostrani e liquori, forme di affezioni del sistema nervoso (paresi degli arti inferiori, atrofia del sistema nervoso centrale, demenze), catarri intestinali. Le cirrosi si possono dire escluse; fino ad oggi nessuna ne rilevai. Qui l'alcoolismo regna, essendo tutta la gente dedita al piccolo commercio, la tendenza ad ammalare è per le malattie del sistema nervoso, non del fegato: in alcuni c'è la tendenza anche alla polisarcia.

Cà di David, li 12 giugno 1897.

Dott. Silvio Ferrari.

Trignago. — Bevitori frequenti, vini preferiti i nostrani; il vino meridionale, introdotto da 7 anni, è stato poco accettato e bevuto solo tagliato col nostrano. Affezioni del sistema nervoso a decorso lento. Non fu veduto alcun caso di cirrosi.

Trignago, li 11 giugno 1897.

Dott. Pietro Condulmer.

Zevio. — Bevitori frequenti, uso quasi esclusivo di vino del paese, uso limitato di liquori. Affezioni del sistema nervoso e circolatorio; in media si vede una cirrosi ogni tre anni in una popolazione di circa 7000 abitanti. « Quantunque la massima parte dei bevitori si conti in Zevio nella classe dei contadini, pure fra questi è rarissimo l'alcoolismo cronico, giacchè fanno uso esclusivamente, sebbene in grande quantità, di vino del paese, la cui conseguenza è piuttosto l'ubbriachezza momentanea ». L'alcoolismo è meno raro nei possidenti ed esercenti, che bevono anche altri vini e liquori.

Zevio, 27 giugno 1897.

Dott. Biasioli Girolamo.

In somma in mezzo ad una provincia dove la produzione vinicola è abbondantissima, e dove i bevitori spesseggiano come forse in nessun altro luogo di più, esiste un *solo centro* in cui trovi accoglienza favorevole un altro vino: *Verona.* Nessun' altra condizione è cambiata all'infuori della *qualità del vino.* Ma è ciò che basta: subito l'alcolismo si manifesta in quell'unico centro con tutte le sue forme più gravi, e la cirrosi epatica comincia a fiorirvi assai frequente.

Un esempio quasi uguale a questo della provincia di Verona, l'offrono due paesi della provincia di Belluno: *Valdobiadene* e *Feltre.*

Durante gli anni 1894-97 di esercizio nel Comune di Valdobiadene, mi è risultato che i forti bevitori sono assai numerosi e fanno uso quasi esclusivo di vino bianco fortemente alcoolico della regione, e sfuggono facilmente alle conseguenze dell'alcoolismo cronico; i rarissimi colpiti presentano forme di ateromasia, e qualche affezione del sistema nervoso. Le cirrosi epatiche in generale sono rarissime. Nei registri di un decennio ho trovato un solo decesso per cirrosi epatica e per quanto so e mi fu riferito dai colleghi, questa malattia è oltremodo rara.

E coloro che furono colpiti dalla cirrosi epatica erano bevitori e preferivano il consumo di vino bianco esclusivamente. Faccio notare che in Valdobiadene il consumo di vino nero è quasi nullo, potendosi calcolare che nel comune su circa ettolitri 1500 che si consumano annualmente solo 150 sono di vino nero, e sono consumati per la maggior parte dai benestanti (persone civili, impiegati e villeggianti). Ho notato che il vino bianco di questi paesi agisce specialmente sul sistema spinale, togliendo ai bevitori di preferenza l'uso degli arti inferiori, anzi che alterare la psiche.

Valdobiadene, li 22 giugno 1897.

Prof. GIUSEPPE REBUSTELLO.

Anche in questo caso un vino fortemente alcoolico, e tuttavia l'alcoolismo e le cirrosi nella proporzione di *uno* in 10 anni sui registri municipali!

Nella vicina *Feltre* invece si bevono i vini meridionali ed ecco l'alcoolismo manifestarsi grave in tutte le sue forme.

Durante gli anni 1886-1897 di esercizio nel Comune di Feltre (città), mi è risultato che i forti bevitori sono frequenti e fanno uso preferibilmente di vini meridionali (baccaro) e di liquori. I vini nostrani sono scarsi e poco alcoolici. La birra è usata assai poco. I bevitori sfuggono difficilmente alle conseguenze dell'alcoolismo cronico. Coloro che ne sono colpiti presentano forme di delirium tremens, di paralisi alcooliche, di ateromasie, e di cirrosi epatiche: le forme più frequenti sono le ateromasie. Le cirrosi epatiche in generale sono rare; in media da uno a due casi ogni anno, e coloro che furono colpiti dalla cirrosi erano sempre bevitori e preferivano il consumo dei vini meridionali e liquori. Il vino meridionale (baccaro) è stato introdotto da circa 15 anni nella popolazione ed è stato dalla medesima molto accettato e usato puro; solo qualche famiglia privata lo taglia con uve nostrane. Io ho trovato qui frequentissimo l'alcoolismo cronico con manifestazioni sopra tutto nell'apparecchio circolatorio e digestivo; le polmoniti dei bevitori decorrono soventi con delirio ed infauste: in manicomio ho circa 3 o 4 frenosi alcooliche ogni anno. Tristissime le conseguenze morali negli alcoolisti: inerzia, ozio, imbecillità, disamore ed avversione alla famiglia, tendenza alle risse, qualche volta anche al furto, ecc.

Feltre, li 22 giugno 1897.

Dott. ALPAGO NOVELLO LUIGI
Medico primario dell'Ospedale civile e del Manicomio

E il cortese collega soggiungeva in una lettera a me scritta:

. . . . il baccaro entrò subito nell'uso della popolazione per la sua bontà. . . pel suo prezzo inferiore ai vini nostrani, che qui sono pessimi. Si può quindi dire che la popolazione, quella naturalmente che frequenta le osterie, abusa del baccaro almeno

da dieci anni. Io credo meno fatale per le sue conseguenze il vino nostrano in confronto del baccaro, anche nei riguardi delle cirrosi, e ciò per la sua poca quantità di alcool in confronto dei vini meridionali... Se ella tende coi suoi studi a dimostrare il danno recato alla salute delle nostre popolazioni dall'uso troppo generalizzato dei vini meridionali, ella avrà tutta la mia approvazione, giacchè ho veduto in quest'ultimi anni un peggioramento, che non posso se non ascrivere all'alcoolismo. È urgente che i municipi pongano un freno alla apertura di sempre nuove osterie di vini meridionali.

Anche il dott. OSCAR TOMBOLAN dopo aver rilevato che a *Fiesso d'Artico* il vino meridionale era usato prima puro, poi tagliato, e poi fu anche abbandonato, soggiunge:

Certamente io devo lodarmi di questo abbandono, perchè il baccaro influiva sinistramente sul sistema nervoso di questi contadini, e le risse e i ferimenti gravissimi erano allora costanti.

Il dott. ALPAGO NOVELLO trova rare una o due cirrosi all'anno in un piccolo centro come *Feltre*, eppure proporzionatamente esse vi sono frequenti come a *Verona* e a *Venezia*. Qual differenza con *Bardolino*, ove in 7 anni dai registri municipali risultò un solo decesso per cirrosi, e coi seguenti Comuni, dei quali riassumo le informazioni:

Nanto Castegnero. — Bevitori frequenti; vini nostrani, i quali mancando anni or sono, si rinforzarono col baccaro, che ora non si beve più. Raro l'alcoolismo, forme di affezioni nervose, epilessia, ateromasia; nessuna resistenza alle flogosi acute. Osservato un caso di cirrosi in 13 anni.

Nauto, li 18 VI 1897.

Dott. MASIA.

Piove di Sacco. — Bevitori frequenti: vini nostrani: rare affezioni del sistema nervoso, ateromasia e malattie mentali. Non fu veduta alcuna cirrosi di origine prettamente alcoolica.

Piove, 23 VI 1897.

Dott. FIORENZIO SPLENDORI.

Dolo. — Bevitori frequenti: vini nostrani: rare affezioni del sistema nervoso, polisarcia, ateromasia: un caso di cirrosi in nove anni di esercizio.

Dolo, li 27 VI 1897.

Dott. GIACOMO PONTIN.

Alano di Piave. — Bevitori frequenti: vini nostrani bianchi e acquavite: rare forme di ateromasia, nessuna cirrosi in 5 anni di esercizio.

Alano, li 20 VI 1897.

Dott. VEZZETTI GIOVANNI.

Cervarese Santa Croce. — Bevitori frequenti: vini nostrani: rare forme di ateromasia e polisarcia. In tre anni di esercizio nessun caso di cirrosi epatica.

Cervarese, 27 VIII 1897.

Dott. PERSICO LUIGI.

Valgano queste considerazioni anche per *Montagnana*, dove il collega dottore PUPATTI GIUSEPPE ha riscontrato tre cirrosi in due anni e mezzo, benchè il baccaro, che vi fu importato da 10 anni , non si beva colà che tagliato col vino locale.

Interessante è il Comune di Gemona, nel quale si bevono i vini locali, e i bevitori sono frequenti. Fra essi insorge *un caso* di cirrosi, e l'individuo era un bevitore di vini meridionali ed altri vini!

Durante gli anni 1893-97 d'esercizio del Comune di Gemona, mi è risultato che i forti bevitori sono frequenti e consumano quasi esclusivamente vini nostrani non solo. ma locali, vale a dire vini che contengono al massimo dal 9 al 10 % di alcool, e pochissima materia colorante, e sfuggono facilmente alle conseguenze dell'alcoolismo cronico.

Coloro che ne sono colpiti presentano prevalentemente forme di malattie gastro-intestinali (gastro-ectasie, gastro-enteriti catarrali), le cirrosi epatiche sono rare. Nei quattro anni di esercizio medico in questo paese ho veduto un solo ammalato di cirrosi alcoolica; un altro ne vidi in una mia condotta finitima. Costoro erano bevitori e preferivano il consumo di vini forti meridionali, di chianti, di liquori. Il vino meridionale è stato introdotto, ma poco accettato dalla popolazione: è usato solo da contadini più poveri, i quali ne bevono solo la domenica quando vengono al paese: a questa limitazione di detto vino, alla quasi assoluta astinenza dell'uso dei liquori in genere, all'uso esclusivo dei vini del paese, che, come dissi, sono leggeri, poco colorati, ed hanno un grado elevato di acidità, credo di poter attribuire il numero limitato di casi di alcoolismo cronico e la prevalenza delle forme gastro-intestinali.

Gemona

Dott. COMMESSATI EMILIO.

Per dimostrare ora la poca importanza che possono avere i liquori di fronte alla cirrosi, riferirò l'esempio di un paese nel quale la bevanda preferita è appunto il liquore.

Durante gli anni 1892-96 di esercizio nel Comune di *Vedelago*, mi è risultato che i forti bevitori sono frequenti e consumano di preferenza liquori, ma bevono volentieri anche il vino, sfuggono difficilmente alle conseguenze dell'alcoolismo cronico. Coloro che ne sono colpiti presentano forme di squilibri mentali, raramente polisarcia, causa la nutrizione insufficiente, più raramente ancora malattie gastro-intestinali. In generale le cirrosi epatiche sono rare. In quattro anni di condotta medica non ho curato che *una sola* cirrosi in un bevitore di liquori, e specie d'acquavite. Il vino meridionale non è stato introdotto, quello accettato e bevuto di preferenza il padovano. Tra i liquori viene consumata di preferenza l'acquavite e il mistrà.

15 giugno 1897.

Dott. SILVIO DELLA ZOZZA.

Potrei riferire molti altri esempi, ma non voglio stancare di soverchio l'attenzione del lettore. Quello che m'importa di ben chiarire si è che se ho dato poca importanza ai liquori, non è già che li creda incapaci di ingenerare la cirrosi anche da soli. Certamente quando in un paese dove si bevono molti liquori si dà il caso di un cirrotico bevitore solo di acquavite, non se ne maraviglierà alcuno, visto che le cirrosi possono anche insorgere spontaneamente. Ma io

credo anzi probabile che l'abuso dei liquori aggravi assai le condizioni dei bevitori di vini meridionali: sebbene l'alcool sia certamente poco velenoso, nulla esclude che prepari il terreno all'azione di agenti più nocivi.

Nulla vi è naturalmente di assoluto anche nell'asserzione che i vini veneti non ingenerino la cirrosi. Io non alludo qui al fatto che pur nei paesi nei quali si beve solo vino locale, si dànno tuttavia rari casi di cirrosi; la cosa è troppo ovvia. Ma quel che è necessario di avvertire è che esistono centri nei quali le cirrosi sono straordinariamente frequenti, più frequenti forse che in ogni altro, e *tuttavia vi si bevono vini locali quasi esclusivamente e liquori!*

Fra le 32 informazioni ricevute, tale è il caso di *Lonigo*, dove, secondo le osservazioni del dott. Giacometti Giovanni, si presentarono 4-5 cirrotici sempre ogni anno, e di *Cornedo* dove, secondo il dott. E. Tassoni, se ne presentano in media 7 od 8 all'anno!

Che cosa prova ciò, dopo tutto? Io non ho potuto studiare le vere cause: vi agiscono influenze etniche o climatiche? La ragione sta solo nel vino, ha esso proprietà speciali per l'effetto dei terreni locali, o del modo di confezionarlo? Io veramente l'ignoro e sarebbe prezzo dell'opera l'indagarlo; ma l'esempio di *Lonigo* e di *Cornedo* non mi convincono altro che di questo: della necessità di studiare a sè ogni bevanda alcoolica, e di andar cauti nel costituire i gruppi, attribuendo loro generali proprietà comuni. Rimane ad ogni modo pur sempre vero che non solo *Padova, Bardolino, Valdbiadene, Nanto, Castegnero, Vedelago*, ma *Anguillara Veneta, Aqua Strà*, e *Fiesso d'Artico, Alano di Piave, Cà di David, Zevio, San Pietro Incariano, Sesto, Gemona, Cervanese Santa Croce, Dolo, Selvazzano, Villafranca, Piove, Belluno Brentino, Trignago, Colonia veneta, Bagnoli di sopra, Zoppola,* sono tutti centri di forti bevitori, e anche fortissimi, il vino che vi si consuma è veneto, e le cirrosi vi si rinvengono estremamente rare! Lonigo e Cornedo sono dunque un'eccezione, ma nulla tolgono alla verità di questa asserzione: che i vini veneti in generale sono bene tollerati, non infiammano il fegato, e il vino meridionale è una grave minaccia alla salute di queste popolazioni e segna colla sua introduzione l'aggravarsi dell'alcoolismo in tutte le sue forme cliniche le più disperate, e in particolare delle cirrosi.

Del resto questo rapido sguardo all'alcoolismo nelle provincie venete, naturalmente molto incompleto ed imperfetto, non ha altro scopo che servire in qualche modo di conferma alle conclusioni alle quali ci ha condotto il più esatto studio di *Padova* e di *Venezia.*

Nell'eseguire queste ricerche si sono presentati vari ostacoli, tra i quali la distruzione dell'Archivio ospitaliero anteriore al 1890 in *Venezia* e la mancanza in quel municipio di una particolareggiata statistica per gradi alcoolici dei vini, sono stati i maggiori, che mi hanno impedito di portare a conforto delle mie asserzioni l'esattezza delle cifre, e sopra tutto lo studio della cirrosi in Venezia *prima* della introduzione dei vini siciliani. Avrei così trovato più facile il compito mio. Ma se vero nome di ricerche statistiche queste adunque non meritano (nè, per vero dire, aspirano ad averlo), e se porsono venire accusate di qualche lacuna, che mi è stato vietato di colmare, il ravvicinamento di tanti fatti, tra loro legati da una causa comune, parranno sufficienti, io spero, a richiamare l'attenzione sul pericolo che dall'introduzione dei vini meridionali deriva a queste provincie.

E' un problema che dal lato igienico merita di essere meditato. Ma dati gli scopi clinici con cui fu intrapreso questo studio, sopra tutto ho mirato a dimostrare ancora una volta l'intima relazione tra eccessi nel bere e cirrosi, a mettere in evidenza l'importanza del vino nell'eziologia di questa malattia, servendomi del contrasto di fatti opposti, per fare risaltare il concetto.

Non mi si farà colpa soverchia, io spero, di avere illustrati alcuni argomenti sulla base di semplici *informazioni* raccolte qua e là. Quante volte la la severa veste dei calcoli non è che illusoria! A solo considerare tutte le cause d' incertezza che turbano il conteggio, apparentemente pur tanto semplice, degli *entrati* in un' ospedale, vien fatto di pensare se in mezzo a tante complicazioni non sia più facile in qualche caso smarrire il filo della verità, che non affidandosi semplicemente alle proprie genuine impressioni, frutto di una lunga e meditata esperienza. Chi, esercitandosi, nei teatri anatomici o nelle sale ospitaliere di *Padova* e di *Venezia*, non rileverebbe questo evidente contrasto nella frequenza e nella gravità delle cirrosi? E' cosa per sè stessa così marcata, che certamente salterebbe agli occhi dell'osservatore il più distratto. Eppure quanto non è stata laboriosa la dimostrazione statistica, quante cause di errori gravi non potevano oscurare la verità, le epidemie d' influenza, l'incompleta registrazione, l'inesatta diagnosi, l'insufficienza dei dati clinici, ecc?

Veramente a me pare che questo delle informazioni sommarie imparzialmente richieste, da persone varie competenti e spassionatamente fornite, costituiscono nel loro accordo un mezzo di indagine tutt' altro che trascurabile o dubbioso.

Mi è grato ringraziare il prof. De-Giovanni, mio maestro, che in queste ricerche mi è stato largo di consigli, e i colleghi delle provincie venete che mi fornirono, con gentile sollecitudine, le loro preziose informazioni.

Vena d'Oro, li 26 VIII 97.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

Anno V. **Roma, 1° giugno 1898.** Vol. V-M (Fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretta dal prof. G. BACCELLI

Scuola neuropatologica (prof. G. Mingazzini)

Dott. B. VESPA

Contributo allo studio dell'ereutofobia

Sulla paura di arrossire, questa forma di ossessione, cui giustamente PITRES e RÉGIS (1) dettero il nome di *Ereutofobia* (da ἔρευθος, rossore da vergogna, e non di eritrofobia, che significa paura del rosso) hanno richiamato quasi contemporaneamente l'attenzione BECHTEREW (2) in Russia, ed i due citati autori in Francia. Prima di questi lavori, in tutta la letteratura medica, lungamente ed attentamente compulsata, non è fatto cenno di questo disturbo, tranne che in una comunicazione di BOUCHER (3) al 1° Congresso francese annuale di medicina mentale tenuto a Rouen nel 1890 sopra « una forma speciale di ossessione in un ereditario ».

Credo perciò prezzo dell'opera far precedere alle mie osservazioni, il sunto di quelle pubblicate fin qui, ed analizzarle insieme, per abbozzare il quadro clinico

(1) PITRES E RÉGIS. *L'obsession de la rougeur* (*éreuthophobie*). Archives de neurologie. Vol. III, 2e série, n. 13, janvier 1897.

(2) W. v. BECHTEREW. Rivista Russa di Psic. e di Neurol. Saint-Pétersbourg. 12 dicembre 1896; e rifer. nel Neurologisches Centralblatt 1897, n. 9, pag. 386, sotto il titolo: *Die Erröthungsangst als eine besondere Form von krankhafter Störung.*

W. v. BECHTEREW. *Neue Beobachtungen ueber die Erröthungsangst.* Neur. Centrbl., 1897, n. 21, pag. 985.

(3) BOUCHER. Progrès médical, tom. XII, 1890, pag. 132.

di questa fobia estremamente penosa, persistente e rarissima, il cui meccanismo psicopatologico differisce dalle altre magistralmente descritte soprattutto da MAGNAN e dal nostro MORSELLI.

CASO DI BOUCHER.

I. Donna di 30 anni, madre di due bambini in buona salute, ereditaria dal lato materno, è tormentata da una facilità estrema di arrossire, specialmente quando si parla dinanzi a lei di cose oscene, o quando si trova in presenza di certi uomini della sua posizione, amici di suo marito, di cui teme essere sospettata concubina. Il pensiero che essa deve arrossire è per lei una ossessione permanente, che aumenta specialmente durante la gravidanza. Per sfuggire a questa idea fissa ha tentato di suicidarsi.

CASI DI PITRES E RÉGIS (1).

II. V. L., di anni 21, studente, intelligente, nervoso, impressionabile, arrossiva sempre per ogni emozione, però senza averne coscienza. A 12 anni incominciò ad aver paura di arrossire e ad arrossire senza motivo. A 9 anni già si masturbava ed a 16 anni avvicinò la donna. La malattia è rimasta invariata dopo la sua comparsa. Dice che l'idea di arrossire lo segue dapertutto, gli tortura il cervello e basta essa sola a farlo arrossire senza il bisogno dell'intervento di una persona estranea, di una circostanza esteriore, meno se è solo nella sua camera. La crisi è preceduta da un dolore leggero e sordo nella regione precordiale, da una specie di affanno che si trasforma in angoscia, e da un battito violento del cuore, ed accompagnata da sudore nelle mani, da accessi di soffocazione, da punture dietro la nuca, alle orecchie, e confusione d'idee. Indi a poco a poco si calma rimanendo così stanco, depresso, ed abbattuto fisicamente e moralmente, da sentire il bisogno di riposarsi. Il vino momentaneamente gli giova, ma dopo il suo effetto gli accessi si rinnovano come prima. Tutte le cure fallirono. E' annoiato della malattia. Tentò di suicidarsi.

III. R. M., di anni 21, intelligente ed istruito, ma di temperamento nervoso e debole. La nonna materna fino a 50 anni arrossiva facilmente per uno sguardo. Tra i 16 ed i 17 anni si accorse di arrossire con estrema facilità, perchè una persona estranea dinanzi alla quale un giorno aveva arrossito, lo fece notare in sua presenza ad una domestica della sua famiglia la quale confermò che in casa avveniva sempre così. Queste parole lo colpirono tanto che gli sono rimaste sempre impresse.

Prima di questa età non prestava attenzione al disturbo, che credeva scomparisse avanzando negli anni, mentre invece si è aggravato. Prima arrossiva solo quando gli si dirigeva la parola o si guardava fisso per un certo tempo: poi incominciò ad arrossire incontrando qualcuno di sua conoscenza od entrando in un luogo pubblico, o nella camera di qualche persona, poi arrivando una persona mentre egli parlava con un altro, poi passeggiando per una strada senza che alcuno gli rivolgesse la parola, ed infine, ma raramente, essendo solo. Crede che il padre abbia molto contribuito allo sviluppo di questa malattia, col ripetergli continuamente: « perchè arrossisci? Che cosa è che ti fa arrosstre? Guardate come arrossisce ».

A causa di quest' affezione non accetta inviti a pranzo nè a divertimenti. A tavola ha sempre presso di sè un giornale e se lo mette davanti quando sente

(1) Questi AA., che dicono di aver osservato 8 casi di questa ossessione (sette uomini e una donna), di 2 soltanto riferiscono la storia.

che il sangue incomincia a salirgli sulla testa. Talvolta avvolge la faccia con un fazzoletto accusando un mal di denti. Quando riceve qualche visita si mette il cappello per avere la fronte in parte coperta, e fa sedere il visitatore alla sua sinistra, perchè appena senta salirsi il sangue sulla testa possa coprirsi la gota destra colla mano, poggiando il gomito sul bracciuolo di una sedia. A far visite va di sera, o quando incomincia ad imbrunire.

Nei giorni caldi arrossisce di meno; nei freddi intensi ed asciutti, quasi affatto; nei tempi umidi e piovosi arrossisce con estrema facilità. Dopo il pranzo aumenta la facilità ad arrossire. Di sera arrossisce meno che di giorno.

Questo stato, secondo lui, lo ha fatto diventare melanconico, pessimista, indifferente. Dice che il rossore è causato dalla paura di arrossire trovandosi in presenza di estranei. Però se incontra qualcuno nella strada, o se è attentamente fissato mentre parla, ma non pensa di arrossire, non arrossisce. « Sopprimete il pensiero, egli dice, e cesserà il rossore ».

Casi di Bechterew.

IV. Giovane di 20 anni. Da 9 anni quando si trova in presenza di una o più persone spesso si sente affluire il sangue al capo ed arrossisce, specialmente se trovandosi in società pensa di arrossire. Se invece l'illuminazione è tale che il suo arrossimento non può essere notato, non arrossisce e può persino richiamare su di sè l'attenzione, perchè sa di non arrossire. Parimenti se di giorno intorno a lui succede qualche cosa che richiama la sua attenzione arrossisce pure. Per togliersi da questo stato spesso ha pensato di suicidarsi. La cura suggestiva, che credeva potesse giovargli, fallì.

L'arrossimento si limita al viso, al petto ed alle orecchie, ed è accompagnato da un senso di afflusso di sangue e da sensazione di calore e di tensione. Esso perdura mezzo minuto fino al prossimo attacco. Prima si verificava più di rado, indi si fece più frequente.

Il malato non è vergognoso, e quando veramente si vergogna arrossisce ma senza angoscia. Nel caldo arrossisce di più, nel freddo meno. All'oscuro, quando si trova solo o quando pensa di arrossire, non arrossisce.

V. Uomo di 35 anni. Da quattro anni arrossisce senza ragione, specialmente quando è in società o dinanzi ad altre pesone, quando parla o gli si parla. Questo stato si è aggravato sempre più dal suo inizio tanto da rendergli insopportabile la vita. Prima trovava giovamento negli alcoolici, ora no, perchè il giorno appresso arrossisce di più. E' convinto che l'ipnotismo lo avrebbe guarito ma non si è mai potuto addormentare, perchè durante le sedute pensava di non addormentarsi e non si addormentava.

VI. Giovane di 26 anni. Madre nervosa e sofferente di forti cefalee. Si è masturbato fino a 20 anni. Egli è nervoso, e da 12 anni è in preda alla paura di farsi rosso, che crede in rapporto coll'onanismo, sembrandogli che ogni persona che lo guardi si accorga del suo vizio. Arrossisce solo in società, mentre fuori di questa quasi mai. Nella solitudine l'idea di trovarsi in società lo fa talora arrossire. Anche in società non arrossisce, se siede in un angolo oscuro. Per mascherare l'arrossimento dinanzi alle persone conoscenti egli, nel presentimento di arrossire, abbandona ad un tratto la stanza e vi torna solo quando ha arrossito, e in tal modo sfugge all'attenzione altrui. Il malato per questa condizione si crede infelice; è strano, irascibile, melanconico. Dice di essere la più sfortunata creatura: è deciso di suicidarsi. Migliorò coi bromuri e colla codeina.

VII. Uomo di 34 anni, ammogliato, impiegato in una fabbrica di liquori. Da fanciullo arrossiva facilmente, ma solo quando era impacciato, ora arrossisce non appena si presenta in società, in ufficio, quando c'è molta gente, nel vagone, o quando qualcuno gli fissa gli occhi addosso ed in genere quando si rivolge su di lui l'attenzione di molti. Perciò è costretto a ritirarsi dalla società con grave suo danno. I genitori non arrossiscono, entrambi però dopo un pasto abbondante e dopo aver bevuto alcoolici diventano rossi. Quando il tempo è asciutto arrossisce meno che quando è umido. Dopo aver bevuto anche un po' d'acquavite non ha più alcuna paura della sua affezione e può stare in società senza arrossire, ma l'indomani il suo stato peggiora.

Caso di Manheimer (1).

VIII. Giovane dell'età di circa 19 anni, molto timido, ha dalla sua infanzia una tendenza ad arrossire, che è divenuta sempre più molesta. Invano egli pensa che è assurdo di arrossire, che la persona in presenza della quale si trova non ha ragione di osservarlo. Non solo i suoi sforzi non sono riusciti, ma hanno contribuito ad installare nella sua mente la paura di arrossire. Questa paura si manifesta con palpitazione, oppressione ed arresto di respiro: le gambe s'indeboliscono, le idee si rallentano, la percezione diviene meno netta: poi sopravvengono ronzii nelle orecchie e un senso di vivo calore alla faccia ed alle orecchie, che diventano rosse. La crisi termina con la comparsa di sudore alla fronte ed al petto. Il semplice ricordo di un arrossimento basta per provocare un'agitazione ed una viva emozione, tosto seguita da disturbo vasomotorio, a meno che una forte distrazione non venga a scongiurare l'avvenimento. L'incontro d'una persona che ha di già provocato l'accesso lo riproduce fatalmente senza che vi sia idea ossessiva precedente. Anche l'idea che la volontà è impotente a rimuovere il rossore diventa tosto un'impressione generale d'angoscia, che determina una prima crisi, che si ripete sempre più facilmente. La madre è nervosissima; il padre è violento, nervoso, alcoolico: tre fratelli sono morti di meningite. Da ragazzo è stato sempre in preda a preoccupazioni ossessive. Fu guarito colla suggestione, mentre non ebbe alcun giovamento da una cura costituita da tonici, ferruginosi, idroterapia, ed astinenza alcoolica, proseguita per oltre 3 mesi.

Caso di Sciamanna (2).

IX. « D. C. D., dell'età di circa 20 anni, si presenta al mio ambulatorio il 14 novembre 1894. Da circa 7 anni, in seguito alla prima mestruazione, è divenuta eccitabile, ha idee fisse. A scuola se sentiva dire che qualcuna delle compagne aveva perduto un oggetto da lavoro, un libro, ecc., aveva paura che la si accusasse come ladra. Dice che diviene facilmente rossa in faccia. Ciò le dà una grande preoccupazione e si agita pensando alle ragioni che gli altri possono dare del suo rossore. Così frequentando un cugino la sua casa, è tormentata dal pensiero che il suo facile arrossimento in presenza di lui possa essere interpretato come l'indizio di un amoreggiamento col detto cugino, e sente il bisogno di ripetere a tutti e di scrivere su fogli di carta che non lo ama affatto. Dice di avere una fissazione che non vuol confidare. Talora senza ragione manifesta si abbandona al pianto. Accusa dolorabilità alla regione lombare. Iperestesia ovarica sinistra, diminuito il riflesso faringeo, riflessi rotulei esagerati.

(1) Manheimer. *Peur obsédante de rougir*. La Médecine moderne, 1897, n. 8, cit. nella Revue neurologique, 1897, n 11.

(2) Sciamanna. *Sulla malattia dei tic*. Riv. quind. di psicologia, psichiatria, neuropatologia, vol. I, fasc. 16-17.

« Qui trattasi di un soggetto degenerato che presenta delle note isteroidi. La sua idea fissa di essere sospettata è una modalità di mal del dubbio. Questa idea gli si presenta alla mente anche senza che intervenga una speciale ragione occasionale. Il rossore della faccia, che, come ella ammette, è probabilmente la conseguenza di questo stato dell'animo, è interpretato da lei in quel momento come il motivo della sua preoccupazione. Quando essa è presa dal dubbio di essere male giudicata, per quanto razionalmente sia sicura delle buone disposizioni verso di lei di coloro che la circondano e non ammetta in essi quel convincimento che darebbe luogo ad un giudizio malevolo contro di lei, pure è presa da un'angoscia speciale che non si calma finchè essa non abbia fatto esplicite dichiarazioni e proteste, o almeno non abbia per suo conto scritto reiteratamente le sue affermazioni in contrario ».

Caso di Popoff (1).

X. Donna di 35 anni. Da oltre venti anni arrossisce senza causa, quando si trova in società, in presenza di suo marito ed anche sola: basta che pensi alla possibilità di arrossire. Dapprima è presa dalla paura di arrossire, poi diventa rossa nella faccia, nel collo e nel petto. Gli accessi sopravvengono improvvisamente, durano 1-2 minuti e spesso si succedono: sono accompagnati da forte calore alla testa e da tensione sgradevole agli occhi che si riempiono di lagrime. Eredità neuropatica. A 11 anni accessi di natura indeterminata con perdita di conoscenza che cessarono a 15 anni. All'età di 12 anni si dette alla masturbazione, che continua ancora. Non ha sentito mai il piacere sessuale; il coito le è indifferente e anche ripugnante. Asimmetria della faccia; palato alto e stretto; braccio destro più grande del sinistro; punta della lingua deviata a destra; riflessi rotulei esageratissimi, dimagramento e pallore; sensazione frequente di costrizione laringea e cardiopalmo dopo un'emozione.

Casi di Tschigaïeff (2).

XI. Musicista, dell' età di circa 18 anni. Nei suoi precedenti nulla d'importante, tranne un' eccessiva impressionabilità e frequenti cefalee. Arrossisce con straordinaria facilità, come tutti i membri della sua famiglia, dall'età di circa 8 anni. Ora basta che egli fissi una persona perchè la sua faccia diventi rossa. Non riesce in alcun modo a non arrossire. Se è solo od in famiglia, non arrossisce. Il rossore si propaga al collo, al petto ed in una parte del dorso. All'esame obbiettivo si nota: dermografia pronunziata; pupilla sinistra più dilatata della destra; riflessi cutanei, muscolari e tendinei esagerati. La percussione a livello dell'arco dell'aorta provoca dilatazione di questa, seguita da contrazione. Quando la dilatazione raggiunge 8 centimetri, la faccia del malato diventa pallida.

XII. Donna di 32 anni, di famiglia neuropatica, ha tendenza ad arrossire fin dall' infanzia, ma dall'età di 22 anni è sorta in lei la paura di arrossire. Questa paura era talmente intensa che la malata ha dovuto rinunziare alle sue visite. Quando è sola non arrossisce. Da qualche tempo le crisi di rossore sono più rare (3).

---

(1) Popoff. *Un cas d'érythrophobie.* Société de neurologie et de psychiatrie de Kazan. Séance du 28 septembre 1897, cit. in Revue neurologique. fasc I, 1898.

(2) Tschigaïeff. *De l'érythrophobie.* Wratsch n 30, 1897, cit. nella Médecine scientifique, n. 62, 1898.

(3) Dell'altro caso di Boucher, comunicato al Congresso internazionale di Mosca, non posso dare alcuna notizia, perchè gli atti non sono ancora stampati, ed in nessun resoconto n'è fatto cenno.

Casi inediti (osservazioni personali).

XIII. F. O., di anni 22, descrive così i suoi disturbi. « Dall'età di circa 10-11 anni cominciai a sentirmi montare il sangue in testa quando incontravo persone di conoscenza, o quando pensavo che passando in un posto, tutti badassero a me. All'età di 16 anni quando un maestro mi guardava ed io me ne accorgevo, arrossivo tutto ad un tratto. Credevo poi che io dappertutto fossi l'oggetto degli sguardi altrui. Per esempio, entrando di festa nella cappella della scuola arrossivo subito pensando che tutti mi guardassero, e mi ponevo perciò al mio posto con gli occhi bassi e sentivo pesare sopra di me tutti gli sguardi dei presenti; rimanevo così fermo per molto tempo e quando mi sembrava che fosse andato via il rosso, ancora tutto sconcertato ed esausto di forze, rialzavo gli occhi, e cercavo di farli incontrare con quelli di chicchessia, salvo a confondermi di nuovo. Era come un incubo che mi pesava e mi pesa ancora sopra. Sono stato sempre fervido di mente e fantastico. Avendo animo sentimentale, ho sempre pensato alla donna, ma poco a cose oscene; desidero solamente la sua compagnia, poterle fare ardenti dichiarazioni, baciarla, abbracciarla, ma niente più di ciò. Eppure da alcuni anni appena mi avvio per visitare una donna sento salirmi il sangue. Peggio poi se sono costretto a parlarle. Rimando perciò le mie visite dall'oggi al domani, credendo poterle fare; ma il domani sono daccapo. Generalmente di sera sto meglio. Se vado in qualche conversazione a principio sto bene, o avverto poco il disturbo, ma man mano che passa il tempo e per un momento penso al mio male, se in quel momento sono guardato, siamo daccapo. Se pure non mi monta il sangue, sto in agitazione, e basta una scintilla perchè scoppi l'incendio. Di sera, benchè in compagnia di signore, se vi è qualche cosa che tiene distratta l'attenzione generale, come in teatro, allora può accadere che il sangue non mi monti in testa. A passeggio se incontro gente, a giorni rimango bene, a giorni sento salirmi furiosamente il sangue alla testa, che quando se ne va mi lascia tutto spossato. Se poi vado in luoghi aperti, come il Pincio, con molto sole, e molto movimento, allora tanto uomini che donne mi provocano *rossore, tremore, sudore.* Se mi metto un poco distante a vedere tutto il movimento, son preso come da una dolce spossatezza, da uno svenimento piacevole, e desidererei quasi morire, sentendomi infelice e godendo di questa infelicità. Per queste continue lotte che debbo sostenere abbandono la luce e la gente per trovar pace nella solitudine. Ma questo non è il vero sentimento dell'animo mio, perchè io desidererei gente, molta gente, vita piena di movimento.

Se mi trovo in mezzo a gente del popolo, allora sto calmo purchè non debba parlare: a parlare con una contadina avrei lo stesso effetto. Vi sono giornate in cui arrossisco persino davanti all'amico più intimo, ma in tal caso senza essere preso da grande orgasmo; in altre giornate invece per l'incontro di chicchessia non arrossisco affatto. La sera abitualmente sto meglio: però sto peggio nei caffè molto illuminati. Con uomini di soggezione ora mi accade, ora no. In linea generale sto sempre meglio di sera che di giorno. Vi sono dei periodi in cui anche quando mi trovo a pranzo con quei di casa provo questi disturbi, per cui sono obbligato a tenere gli occhi bassi. Quando li alzo, essi corrono subito a cercare gli occhi di tutti, ed allora altra fiammata e obbligo di abbassarli di nuovo, non potendo sostenere lo sguardo altrui. Ciò mi prova che è malattia e non timidezza, perchè con quei di casa non vi può essere timidezza. Nello stato acuto della malattia ho dei momenti tali di rabbia che, se avessi un'arma nelle mani, mi ucciderei.

Per questa mia malattia, sono colpito in ciò che è sempre stato fino da bambino il mio sogno dorato: frequentare la società, le feste, i luoghi insomma

ove poter essere in vista e fare conoscenze, perchè l'unico mio desiderio è quello di essere osservato da tutti. Questa privazione mi fa sempre pensare al mio male.

Sono molto impressionabile ed interpreto ogni cosa ostilmente. Un tempo credeva che tutti mi canzonassero e mi guardassero sospettosamente. Sono pure molto sensibile, ma, sebbene addolorato, basta che voli una mosca per distrarmi e farmi ridere. Per la mia malattia invece non provo distrazioni, anzi il mio pensiero vi è sempre fisso tenacemante ».

Genitori viventi. La madre isterica e convulsiva. Il padre impulsivo: l'infermo non potè regolarmente frequentare le scuole perchè non potea stare mai fermo. Poca volontà di studiare: passava alla meglio. Da bambino masturbatore feroce fino a 21 anni. A 16 anni frequentò donne, ma di rado. Solo pochi mesi fa ha abusato tutti i giorni. Esame obbiettivo negativo. Psichicamente si nota smania di dubitare, sicchè non riesce mai a far nulla. Nessuna preoccupazione del suo stato. Passa tutto il giorno oziando. Sogna sempre ricchezze, cavalli e carrozze. Spesso ha perdite involontarie di sperma al solo pensare al contatto di una donna; ha sofferto due settimane fa l'influenza, dopo esser guarito dalla quale non ha più segnalato accessi ereutofobici.

L'infermo fa uso di arsenico e di pillole di ferro, ma senza giovamento.

XIV (1). Signora E. M., di anni 41, maritata senza prole. Due zii paterni sono morti al manicomio. Il padre, nervosissimo, è morto molto giovane. Fratelli e sorelle dediti al vino. Da bambina tifo. Nell'89 ebbe una malattia definita per neurastenia di origine intestinale, per la quale stette 2 anni a letto.

Da quest'epoca di tanto in tanto va soggetta a diarrea, debolezza ed anoressia, ed a periodi di anipnia e d'iperipnia (una volta ha dormito 16 ore). Di tanto in tanto è assalita dal pensiero di non poter camminare, ed allora si rimette a letto ed è presa dai soliti disturbi. Da un anno circa soffre di crisi di arrossimento senza alcuna ragione: arrossisce quando incontra qualcuno, persino se incontra suo fratello. Se sta sola lavorando e cerca la ragione del suo facile arrossimento diventa rossa. Arrossisce anche dinanzi al dottore. L'arrossimento è diffuso alla faccia, alle orecchie, al collo ed al petto, e si manifesta con vampate alla faccia e palpitazione.

Per lei questo disturbo, pel quale soltanto consulta il medico, è una preoccupazione, perchè è costretta ad astenersi dal fare le visite, dall'uscire, ecc.

E' nervosissima, timida, impressionabile ed irascibile, e per il passato facilmente arrossiva. Con la psicoterapia sotto forma di suggestione allo stato di veglia e di auto-suggestione riesce a vincere gli altri disturbi, non però gli ereutofobici.

XV (2). F. U. di anni 41, tipografo, vedovo. Il padre è vivente ed in buona salute. La madre è morta di tabe. Ha tre fratelli tutti un po' timidi. Ad 11 anni cominciò a praticare l'onanismo pel quale sentiva da principo ripugnanza, ma che ha praticato e pratica tuttora sempre però moderatamente. Dice di essere timido per natura e ricorda che da bambino arrossiva molto facilmente. Il disturbo che tuttora lamenta si iniziò all'età di 14 anni. Mentre un giorno alcuni compagni suoi coetanei facevano un discorso osceno, egli arrossì straordinariamente. Questi compagni rimarcarono il suo arrossamento e per 2 o 3 mesi insistentemente continuarono a dirgli, guardandolo in faccia: « bada che arrossisci », ed egli arrossiva. Ritiene che questa sia stata la causa del suo disturbo, perchè se i compagni non vi avessero fermata la loro attenzione, tutto sarebbe finito.

(1) Ho potuto studiare questo soggetto grazie alla gentilezza del dott LIBURDI, che l'ha in cura.

(2) Debbo questo caso alla generosità del mio maestro prof. SCIAMANNA, che affettuosamente ringrazio.

Ha sofferto moltissimo fino a 35 anni, epoca nella quale contrasse il matrimonio: crede che questo avvenimento forse lo distrasse un po' dal pensare alla sua sventura. Soggiunge però che il disturbo non è diminuito ma solo sentito, meno essendosi rassegnato alla tortura e non dando più importanza alla vita.

Si assoggettò alle pratiche ipnotiche ma senza riuscire ad addormentarsi. Dice che è la paura di arrossire che lo fa arrossire, e che lo affligge non il fatto dell'arrossamento, ma ciò che prova nell'animo, l'ansia, l'angoscia, il tumulto del cuore. Arrossisce sempre quando sa che due occhi si volgono verso di lui, fossero anche di un bambino di tre anni. In presenza di persone, se pensa di arrossire, arrossisce: raramente se è solo. Qualche volta gli è accaduto di arrossire guardandosi allo specchio o passandovi dinanzi. Una volta è diventato rosso anche all'oscuro. Teme di entrare in trattoria, caffè ed in luoghi molto illuminati, perchè arrossirebbe pensando che tutti quelli che vi stanno dentro si volgerebbero a guardarlo sentendo aprire l'uscio. Mentre parla con uno, specialmente se sta fermo, arrossisce più facilmente se egli ha il viso rivolto alla luce. Quando si rade la barba soffre tremendamente perchè arrossisce ad ogni istante sapendo di essere guardato dal barbiere. Quando beve un po' più del solito, non arrossisce tanto facilmente.

Nel 1892 ecco la lettera che dirigeva al prof. SCIAMANNA:

« Le chiedo perdono dell'ardire che mi prendo inviandole questa lunga cicalata, ma vi sono costretto dalla imperiosa necessità di tentare l'unica via di scampo che mi rimane. La fissazione che si è impadronita di me, è così radicata nell'animo mio, che può ormai considerarsi come *una seconda natura;* quindi non è più il caso di combatterla coi piccoli espedienti usati in passato. I ragionamenti pure nulla valgono all'atto pratico: la *forza di volontà* che Ella mi ha suggerito non posso trovarla nella mia anima estenuata, o se pure la trovo in qualche minuto di entusiasmo, non è che illusoria. Io sono ridotto in uno stato così miserando da sentirmi continuamente prostrato e di non avere la più piccola fiducia in me stesso. Insomma se un miracolo della scienza non vi porrà rimedio non potrò andare avanti a lungo!

Sono certo che questo linguaggio le sembrerà esagerato, ma ogni giorno che passa mi persuado sempre più che la crudeltà del mio martirio (specialmente in date circostanze) non può essere compresa se non si prova, nemmeno dagli scienziati.

Ho cercato di persuadermi che il rossore e gli altri fatti che l'accompagnano non sono nè delitti nè azioni riprovevoli, ma non ho ottenuto nulla. Ella vorrà concedermi che l'arrossire e sussultare per nulla, il confondersi, il tremare, l'irritarsi per una sciocchezza, il non dormire la notte, il vivere continuamente agitato come un ladro, il fare ad ogni occasione figure goffe, specialmente in presenza di signore o di persone, di cui si ambisce la stima, per un giovane nato con aspirazioni piuttosto grandi ed elevate, sono torture belle e buone!... A questa grazia di Dio aggiunga il danno che ne viene alla mia salute ed ai miei interessi. Insomma così non posso andare avanti! Tanto più che fra due mesi un avvenimento straordinario verrà a mettermi in un imbarazzo tale che davvero non so se m' indurrà a fare un triste passo! Se ella vorrà le spiegherò poi tutto, ed apprenderà come anche una *fortuna* per me si trasformi in *disgrazia!...* (1)

L'ultima volta che io venni da lei a domandarle di essere *ipnotizzato,* ella mi disse che non lo credeva opportuno. Ora io l'assicuro che qualunque fosse l'esito di tale cura, purchè cangiasse il mio stato presente, io sarei arcicontento.

Avendo letto in giornali e libri che con mezzi semplici si sono guarite malattie ben più difficili della mia, rispettosamente l'avverto che io sono pronto a qualunque

(1) Allude qui al matrimonio, che rimandò a due anni dopo.

sacrificio *materiale* e *morale*, e la prego a voler tentare su me la prova dell'ipnotismo; chè se per fortuna avesse buon risultato, oltre la mia inestinguibile riconoscenza, ella avrebbe la soddisfazione di riportare una vittoria in favore della scienza ed il merito di aver fatto un opera umanitariamente grande; ella avrebbe infine compiuto il miracolo di dar vita ad un cadavere! »

A me che ebbi occasione di interpellarlo pel suo disturbo, il 18 febbraio 1898 mandava le seguenti note:

« Il primo effetto della mia infermità fu quello di farmi sfuggire gli sguardi altrui, i ritrovi, le discussioni e gl'incontri con persone conosciute (specie se donne), obbligandomi ad essere misantropo, a bandire l'amore, gli svaghi, e perdere ogni occasione d'istruirmi, arricchirmi di cognizioni e acquistare aderenze. Una delle più crudeli angoscie, in tale condizione, è quella di sapere che, dalla maggioranza, si è considerati come sciocchi.

Quando per qualche ragione ho dovuto presentarmi in un luogo ove fossero radunate varie persone (specie se autorevoli) e ho dovuto parlare, oltre i soliti effetti, sono il più delle volte rimasto impacciato. Un'altra dolorosa e disastrosa conseguenza di tale stato, è quella di aver perduto ogni fiducia in me stesso. Quando, per qualche circostanza speciale, il tumulto dell'anima è giunto al parossismo, ho provato tale amarezza e disgusto, che, se in quel momento fossi stato deriso e istigato oltre misura, io (d'indole mite) sarei stato capace di qualunque eccesso.

Dovendo passare davanti a gente ferma, o entrare, per es., in una sala da ballo o in un teatro, *durante gl'intervalli*, oltre i soliti effetti, mi sento preoccupato circa il modo di camminare e di contenermi, che riesce sempre imbarazzato e goffo e, se isolato e fermo, provo anche la pena di non sapere dove e come tenere le mani. Se penso di aver paura di arrossire, arrossisco; parimenti, se penso di aver paura di sbagliare a parlare o suonare (giacchè strimpello il piano) in presenza di qualcuno, certamente sbaglio; mi è successo persino di non poter effettuare il coito con mia moglie, semplicemente perchè, ad un tratto, mi passò per la mente di non essere in grado; ciò che era falso.

Un fatto strano è questo: dovendo una sera cantare in pubblico, tutto il giorno stetti in un orgasmo terribile, mentre nel fatto non arrossii, non tremai e cantai più serenamente degli altri debuttanti, i quali tremavano come foglie.

Vi fu un tempo in cui, se sentivo solo nominarmi o da qualcuno all'improvviso chiamarmi avevo un sussulto nel cuore, seguìto dai consueti fenomeni.

Qualche volta ho sognato di arrossire e sono convinto che avrò arrossito in realtà.

Vedendo l'inefficacia d'ogni mezzo per guarire, un tempo escogitai, *inutilmente però*, i seguenti espedienti:

1. Quando stavo per aver paura di arrossire, provavo *a tenere il respiro*, credendo che in qualche modo fosse stato trattenuto anche lo scorrere violento del sangue.

2. Fallita tale prova, siccome sapevo che qualsiasi altra preoccupazione o impressione aveva la virtù di ammansare, almeno in parte, le mie crisi, pensai di applicarmi, al momento opportuno, dei tremendi pizzichi nelle coscie; ma non riuscii che a procurarmi delle dolorose lividure ».

***

Etiologia. — L'ereutofobia non colpisce soltanto il sesso maschile, come concordemente affermano Pitres, Régis e Bechterew, ma anche, sebbene in minor proporzione, il femminile. Difatti dei 15 casi 10 sono uomini e 5 donne.

Il disturbo ordinariamente si manifesta dopo la pubertà, tra i 12 e i 15 anni,

quando pel risveglio delle forti impressioni affettive vi è più propensione ad arrossire. Può però svolgersi anche nell'età avanzata: in un caso (oss. XIV) la malattia si iniziò a 40 anni; in un altro (oss. V) a 31 anni e in un terzo (oss. XII) a 22 anni.

La maggior parte dei soggetti sono persone relativamente istruite ed educate: gli altri, dei quali non è indicata la professione nelle storie, sembrano tutti intelligenti. Anche le donne occupano una posizione sociale piuttosto elevata.

Rilevo che i casi finora pubblicati si debbono ad autori francesi e russi.

Tra le cause predisponenti occupa il primo posto l'eredità neuropatica: negli ascendenti e nei collaterali trovansi individui nervosi, psicopatici, timidi ed inclinati ad arrossire. Relativamente all'eredità similare, osserviamo che nel caso di Bechterew (oss. VII) i genitori arrossiscono straordinariamente dopo un pasto abbondante e dopo aver bevuto alcoolici; nel caso di Pitres (oss. III) la nonna materna fino a 50 anni soffrì di ereutofobia, e nel caso di Tschigaïeff (oss. XI) tutti i membri della famiglia arrossivano con estrema facilità.

I soggetti sono congenitamente eccitabili, neurastenici od isterici e degenerati. Tutti affermano di essere molto emotivi e di avere arrossito facilmente fin dalla infanzia; tutti, meno due, di essere timidi.

Nella maggior parte dei casi sfugge la causa determinante del disturbo: nel caso di Pitres e Régis (oss. III), il padre e la domestica sono esplicitamente incolpati d'aver richiamato l'attenzione del malato sulla sua facilità di arrossire. In uno dei casi inediti (oss. XV), sono incolpati alcuni compagni i quali si divertivano a vedere arrossire il malato. Questi due individui sono convinti che senza questa causa non sarebbero in preda a tale sofferenza, ragione sulla quale non può darsi alcun giudizio.

L'onanismo è messo in evidenza in quasi tutte le storie, anzi uno dei malati di Bechterew (oss. VI), ritiene che l'onanismo sia stata la causa del suo disturbo, perchè, temendo che chiunque lo guardava conoscesse il suo vizio, arrossiva e diveniva impacciato.

Nei casi di Boucher e di Sciamanna (oss. I e IX), sebbene non si parli di onanismo, pure il disturbo pare che abbia un fondo sessuale. La donna di Boucher teme di essere sospettata concubina di suo marito: la donna di Sciamanna è tormentata dal pensiero che il suo facile arrossimento possa essere interpretato come indizio di amoreggiamento con un suo cugino. Qui però bisogna osservare che l'onanismo spesso è l'effetto della timidezza, e quasi sempre un segno di degenerazione, e che i masturbatori sono sospettosi per natura. D'altra parte, l'onanismo si trova così frequente nei nevropatici, che sarebbbe ozioso discutere se la concomitanza sia causa od effetto. Può ritenersi però che l'onanismo sia piuttosto l'effetto dell'ereutofobia, giacchè l'individuo, a causa del suo disturbo, non potendo avvicinare donne, è costretto a masturbarsi. Difatti, il soggetto

dell'oss. XV afferma che provava a principio una specie di ripugnanza alla masturbazione, alla quale ha dovuto ricorrere dopo.

***

Sintomatologia. — Il disturbo si estrinseca in tutti i malati con crisi di improvviso arrossimento, motivato dalla paura di arrossire e di richiamare su di sè l'attenzione di altre persone. La crisi è preceduta ed accompagnata da senso di peso sullo stomaco, palpitazioni, vampate, angoscia, respirazione ansante, ronzio alle orecchie, battito alle tempie, tremore generale, e seguìta da sudore più o meno abbondante e più o meno generalizzato. Cessata la crisi, il rossore ed i fenomeni concomitanti scompaiono rapidamente, salvo a ripresentarsi poco dopo. Nell' intervallo tra una crisi e l'altra i malati sono preoccupati dall' idea del loro rossore, ne sono tirannicamente assediati, e studiano di rendersi conto della loro infermità. Solo quando l'attenzione è deviata, quando il rossore può passare inosservato, come di sera, all'oscuro, od in luoghi poco illuminati, l'arrossimento manca o si verifica di rado, perchè la possibilità della sua comparsa non tiene in apprensione il malato.

Fuori della società l'affezione si palesa se il malato pensa di trovarcisi e di arrossire. È, come dicono gli stessi infermi, il timore e la preoccupazione di arrossire sicuramente in date circostanze che li fa diventare immediatamente rossi e procura loro terribili sofferenze. Se questi soggetti vivessero fuori della società, non avrebbero a lamentarsi del loro stato. Perciò essi sono tristi, confusi, irritati contro tutti e contro loro stessi.

Il rossore spesso è limitato alla faccia, ma può invadere le orecchie, il collo, il dorso ed il petto. La crisi dura generalmente da pochi secondi ad un minuto, ma può ripetersi moltissime volte successivamente.

Gli alcoolici giovano, ossia diminuiscono la possibilità di arrossire, però solo nel momento della loro azione.

Nel freddo e nel caldo intenso ed asciutto gli accessi sono meno frequenti che nelle giornate calde ed umide.

È inutile ripetere quale sia la condizione di questi infelici in società, ed a quali artifizi essi ricorrano per impedire o per dissimulare il disturbo, essendo riferiti nelle storie, che sono quasi tutte delle autonosografie, il mezzo del quale ordinariamente i malati si servono per consultare il medico.

Difatti, essi, oltre a rimanere forzatamente celibi, a fuggire la compagnia, privarsi di qualsiasi piacere, ed a meditare, come estremo rimedio ai loro mali, il suicidio, pensano continuamente ad impedire o dissimulare il disturbo, pensiero che a sua volta lo provoca. Molti nascondono la faccia dietro un giornale, facendo le viste di leggere, altri si coprono il viso colle mani o col fazzoletto fingendo di asciugarsi il sudore o di soffrire con i denti. Altri portano il cappello sino agli occhi; un altro si copre con l'ombrello, altri si fermano per la

strada a leggere gli avvisi, ed altri, se loro si dirige improvvisamente la parola quando trovansi a lavorare, si inchinano e fanno come per cercare qualche cosa sotto i mobili. Vi sono degli altri che si danno al vino ed agli alcoolici sia per avere maggiore sicurezza a parlare ed agire, sia per arrossire e rendere così meno visibile il loro rossore emotivo. V' ha di quelli che vorrebbero spargere sulla faccia una polvere bianca impercettibile: la maggior parte domandano di essere liberati colla suggestione.

Pitres e Régis (1) riferiscono in una nota il caso di un individuo desideroso di guarire ad ogni costo, il quale si fa applicare 4 sanguisughe nella regione mastoidea, e l'indomani richiede un salasso più abbondante, e pochi giorni dopo, scontento del risultato, pretende la legatura delle due carotidi. Come cura suggestiva si praticò una lunga incisione sul decorso della carotide destra, che venne riunita con parecchi punti di sutura. Il malato ne rimase sollevato, ma dopo alcuni giorni tornò dicendo che l'operazione era riuscita soltanto in parte, e che perciò bisognava curare il male nelle radici, cioè colla estrazione del cervello.

Da ciò che si è detto risulta evidente che l'ereutofobia è *una forma speciale di angoscia morbosa, la quale, quando si è stabilita nella sua forma completa, viene provocata anche dall' idea fissa della possibilità di arrossire, ed è caratterizzata da crisi che si estrinsecano prevalentemente con rossore.* La sindrome è costituita da un fenomeno vasomotorio (rossore), un fenomeno emotivo (confusione), ed un fenomeno intellettuale (idea fissa).

Di questi tre fenomeni quello che non manca mai è il fenomeno emozionale. In tutti i pazienti fin qui studiati troviamo, direi quasi, innate la timidità e la tendenza ad arrossire, che precedono perciò di molti anni la paura di arrossire, la quale si stabilisce quando incomincia la preoccupazione del facile arrossimento. Per conseguenza, base del disturbo non è l'idea ossessiva, ma l'emozione.

Ora tutti gl' individui studiati, meno quelli di Bechterew ed uno dei miei, affermano di aver arrossito sempre per un nonnulla e di avere avuto un'eccessiva timidezza, che secondo Dugas (2) è una vera infermità. Il rossore e la timidezza influenzandosi reciprocamente suscitano nel malato una reazione affettiva intensa. Il continuo ripetersi del disturbo infine finisce per fermarvi su l'attenzione del paziente; egli preoccupandosi che venga notato da altre persone, mette in opera tutti i mezzi per liberarsene e vi porta costantemente il suo pensiero. Così si stabilisce come idea fissa la preoccupazione di arrossire, per cui si verifica l'arrossimento con tutte le sue conseguenze soltanto pensando di arrossire. Di qui si vede chiaramente quale sia la genesi e l'evoluzione dell' intera

(1) Pitres e Régis. Loc. cit.
(2) Dugas. *La timidité.* Revue philosophique 1896, vol. II, pag 561.

sindrome; come cioè la tendenza eccessiva ad arrossire, cui Pitres e Régis danno il nome di *ereutosi semplice,* possa prima accompagnarsi a reazione affettiva intensa (*ereutosi emotiva*), e più tardi si integri con una vera e propria reazione affettiva e con l'idea fissa (*ereutofobia*), in modo che le due prime forme possono considerarsi, a mio parere, come forme rudimentarie o monche dell'ereutofobia.

È evidente pertanto che in questa forma di ossessione l'elemento fondamentale è l'emozione, perchè anche nei casi più gravi non è sempre l' idea fissa che determina le crisi di rossore, ma anche e molto spesso la reazione affettiva. Difatti quando l'accesso sopravviene bruscamente, come nell'incontro d'una persona inaspettata, o nella strada, il malato prova prima una stretta al cuore, un arresto di sangue con oppressione, tremore, angoscia, pallore e rossore, e poi un'onda di pensieri e di agitazione ossessiva. Al contrario nelle condizioni atmosferiche, che sono sfavorevoli alla produzione del rossore, il malato anche pensando di arrossire non riesce ad arrossire.

Più spesso l'emozione si manifesta contemporaneamente all' idea, e mentre questa sorge nella mente, il malato avverte oppressione, palpitazione, senso di costrizione alla gola, ecc. In questo caso l' idea e l'emozione coesistono indissolubilmente legate, tanto che è difficile precisare se si tratta di un' *idea emozione* o di una *emozione idea* (Pitres e Régis).

In ogni modo è l'emozione il fenomeno fondamentate e costante dell'ereutofobia, che prende origine da un' emozione penosa anteriore, e si estrinseca con la rappresentazione brusca, nel campo della coscienza, di questa emozione penosa.

***

Patogenesi. — Fin dal 1886 Bechterew e Mislawski (1) stimolando nei cani parti determinate del giro sigmoideo della 2ª e 3ª circolazione primitiva, nonchè alcune zone distinte dei giri temporali, osservarono, dopo un periodo di latenza più o meno lungo, un aumento della pressione sanguigna, fenomeno per altro che era sempre assai fugace. Questi osservatori ne dedussero che i sopradetti distretti corticali non solo danno origine a fibre nervose, che restringendo i vasi, determinano un aumento della pressione sanguigna, ma anche a fibre, le quali abbassando la pressione sanguigna nei vasi del corpo, devono contenere vie vasodilatatrici.

Onde deducono che in determinati stati psichici questi centri possono essere sovreccitati ed estrinsecare il loro sovreccitamento coll' arrossimento del viso e di altre parti del corpo (collo, petto ecc.). Applicando i risultati delle prece-

(1) W. v. Becтherew und Mislawski. *Ueber den Einfluss der Hirnrinde und der centralen Hirngebiete auf den Blutdruck und die Herzthätigkeit.* Arch. f. Psychiatrie, Neurologie u. forens. Psychopathologie. Bd. VIII, 1886 (russo); s. anch. Neurolog. Centralbl, n. 9, 1886.

denti esperienze alla spiegazione dei fenomeni ereutofobici, BECHTEREW ammette che nei casi sudescritti i suddetti distretti corticali vaso-dilatatori si contraddistinguano per una straordinaria eccitabilità, e siano eccitati dai più lievi impulsi psichici che ad essi pervengono, e costantemente, quando l'attenzione del malato è assorbita dalla possibilità di arrossire.

Gli esperimenti di BECKTEREW e MISLAWSKI, sebbene condotti col massimo rigore fisiologico, non dilucidano tutte le particolarità del fenomeno in discorso, che dal punto di vista psico-patologico, a me pare, si presenta alquanto complesso. Innanzi tutto si deve qui ricordare l' esistenza di un centro bulbare vaso-dilatatore (1), il quale deve stare, ammessa l' esistenza di un centro corticale vaso-dilatatore, in rapporto con questo. Ritenendo che normalmente il centro bulbare sia sotto l' influsso inibitore del centro corticale corrispondente, esso potrà determinare facilmente i suoi effetti vaso-paralitici, a misura che questo influsso sarà più o meno intenso. Concependo cioè la via vaso-motoria come composta per lo meno di due neuroni: un neurone che dalla corteccia si porta al centro bulbare (*cortico-bulbare*) ed un neurone, che da quest' ultimo si porta ad innervare i vasi (*bulbo-vasale*), avremo che, per qualunque causa il neurone bulbo-vasale si renda indipendente dal neurone cortico-bulbare, si agevolerà sempre più l' insorgere dei fenomeni d'arrossimento. Così nei casi di ereutosi emotiva possiamo ritenere si tratti solo di una facile eccitabilità del centro bulbare vaso-dilatatore, ipotesi questa colla quale si spiegherebbero anche i fenomeni che accompagnano la crisi di ereutofobia, ossia l'angoscia, la palpitazione, ecc., ecc., che sono sintomi esclusivamente bulbari. In seguito la connessione del neurone bulbo-vasale col cortico-bulbare facendosi sempre più labile per la continua e facile esauribilità del centro bulbare, diminuirà o verrà a mancare sempre più l'azione inibitoria del centro corticale, che già *ab origine* ha sempre esercitato poca influenza sul neurone bulbo-vasale.

D'altra parte il centro corticale del neurone cortico-bulbare non può essere concepito come isolato da tutto il resto della corticalità cerebrale, in cui si formano le diverse immagini delle esperienze individuali. Se si pensa che il continuo ripetersi dei disturbi emotivi del rossore si traduce in una specie di fissità dell' immagine corrispondente, è chiaro che a poco a poco si stabilirà un legame interassociativo tra i centri della rappresentazione del fenomeno rossore ed il centro vaso-motorio corticale. Si avrà così una facile reviviscenza dell'idea fissa del rossore, la quale eserciterà con maggiore facilità la sua influenza sul detto centro, il quale, appunto perchè indebolito, entrerà subito in stato di eccitazione, e, malgrado il volere opposto del paziente, provocherà a sua volta l'eccitamento del neurone bulbo-vasale, cioè a dire l' insorgere del disturbo rossore.

(1) Cfr. LANDOIS, *Trattato di fisiologia dell'uomo*. Trad. ital. sull' 8ª ediz. tedesca del dott. BOCCI.

A questo punto si stabilisce una specie di circolo vizioso: il disturbo è reso sempre più facile, da un lato, dal continuo indebolirsi dell'azione inibitoria del centro corticale sul centro bulbare, e dall'altro dallo stabilirsi più tenacemente il fenomeno interassociativo fra il centro corticale vaso-motorio ed i centri delle immagini speciali del disturbo. Risulta da ciò che si è detto, che per lo sviluppo dell'ereutofobia è condizione *sine qua non* una diminuzione congenita dell'azione inibitrice del centro corticale vaso-motorio sul centro bulbare.

In tal modo si spiega perchè l'individuo distratto, cioè influenzato da altre immagini, non è in quel momento tormentato dal disturbo, e come nei bambini, nelle donne, ed in genere in tutti coloro in cui il meccanismo della corticalità è poco sviluppato si ha più facilmente il rossore. In una parola, il modo più logico per spiegare la patogenesi del fenomeno ereutofobico è del tutto analogo a quello già sostenuto dal Mingazzini (1) per intendere il meccanismo di altri disturbi emotivi, cioè del riso e del pianto spastico.

***

Prognosi. — L'affezione è grave, perchè spesso provoca l'impulso al suicidio, e perchè straordinariamente tenace (in un caso [Oss. XV] la malattia dura da 25 anni circa), di lunga durata e resistente a tutte le cure. Malgrado i rimedi adoperati, in nessuno dei casi riferiti si accenna ad una guarigione o per lo meno ad un miglioramento notevole, tranne che nel caso di Manheimer.

***

Cura. — La cura dovrà essere tutta psichica. Intanto i tonici (ferro) ed i calmanti (bromuri, valeriana, codeina) somministrati a principio hanno dato qualche giovamento. Sono nocivi gli eccitanti, e specialmente l'alcool, che aumentano l'eccitabilità psichica.

Riescono efficaci la doccia fredda, i bagni, l'elettricità, specialmente la statica, gli esercizi corporali, le occupazioni e le distrazioni.

Popoff (2) per rinforzare lo stato generale e particolarmente il sistema vascolare, consiglia la segala cornuta, che però non crede senza inconvenienti, e con Bechterew, Pitres, Manheimer ritiene che la cura medica sia solo una parte adiuvante della psicoterapia, la quale sotto forma di suggestione o di autosuggestione sistematica dev'essere la base della cura.

Bisogna però osservare che questi malati presentano una particolarità curiosa, cioè che mentre sono sensibilissimi all'azione della suggestione ordinaria, al conforto morale del medico, per solito sono ribelli alla suggestione ipnotica, cui essi stessi domandano di essere sottoposti, come in due dei casi di Becheterw (Oss. IV. e V.) ed in uno dei miei (Oss. XV).

(1) Mingazzini, *Osservazioni cliniche ed anatomiche sulle demenze post-apoplettiche.* Riv sperim. di freniatria, fascicolo III-IV, 1897.

(2) Popoff, loc. cit.

Pitres e Régis (1) ad una donna di 35 anni, che da molti anni soffriva un'ossessione ansiosa con fenomeni vaso–motorî accentuatissimi (vampe di rossore, sudori, bisogno improvviso di defecare), somministrarono due pillole al giorno contenenti ciascuna 10 centigm. di ovarina. Fin dal secondo giorno scomparvero i fenomeni vaso–motorî e si verificò un miglioramento nello stato di ossessione.

In molte donne, che all'epoca della menopausa erano prese improvvisamente da vampe di calore e rossore al viso senz'altro disturbo; in alcune donne, cui erano state asportate le ovaie, ed in alcune giovanette amenorroiche, il Cioia (2) ha osservato la scomparsa dell'ereutosi semplice col ritorno delle mestruazioni dopo una cura di alcuni giorni di sostanza ovarica.

Se l'opoterapia agirà così efficacemente anche nell'ereutofobia è quello che vedremo, dopo aver pensato all'estratto glandolare più opportuno da somministrare all'uomo, perchè nei casi suddetti si è trattato solo di donne. Ciò che a mio parere merita grande importanza, in vista della tenacia e della gravità di questa forma di ossessione, è la cura profilattica. Abbiamo visto che tutti i soggetti studiati sono nevropatici, timidi e predisposti ad arrossire fin dalla loro più tenera età, e che due di essi incolpano, lasciamo stare se a ragione od a torto, quelli che vi hanno ripetutamente richiamato la loro attenzione.

Còmpito perciò della profilassi dovrebbe essere questo, di indebolire di buon ora la predisposizione e di sviluppare la forza di resistenza, di tenere questi bambini lontani dalle forti emozioni, educarli alla calma ed all'impero su loro stessi contro le peripezie della vita, e sorvegliarne gli eventuali pervertimenti dell'istinto genitale.

Eppure è ben strano che vi siano alcuni, i quali pretendono di poter giudicare della colpabilità di un individuo vedendolo farsi rosso in viso! Molti dei nostri soggetti arrossiscono quando dinanzi a loro si parla di furti, di delitti, ecc., senza che essi vi abbiano una lontana relazione. Non dico poi che questo criterio è in uso presso i collegi, i cosidetti istituti di educazione, dove almeno dovrebbe sapersi che tutto ciò che sa di superstizioso è parto di menti inferme, e, perchè tale, può essere causa di gravi disturbi psichici nei predisposti.

---

(1) Pitres e Règis. Semaine médicale. 1897, pag. 316.

(2) Cioia. *La paura di arrossire e vampe di caldo al viso al tempo dell'età critica.* Il Medico di casa, anno IV, n. 44, novembre 1897.

II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. **LUIGI CONCETTI**

Se e come avvenga la Setticoemia difterica

RICERCHE SPERIMENTALI

del Dott. **Ferruccio CUOGHI COSTANTINI**, assistente

Il concetto che nella difterite i fatti generali dipendano in tutto e sempre dall'azione della tossina difterica e che il bacillo di Loeffler mai possa penetrare nell'organismo e farvi sentire la sua influenza con fatti di vere setticoemie, comincia già da qualche tempo a perdere terreno. Il fatto stabilito da KLEBS, che il bacillo della difterite non si trovi nel sangue e nei tessuti, era stato confermato da LOEFFLER, da ROUX e YERSIN, da CONCETTI e dalla maggior parte degli osservatori. Anche facendo le iniezioni intravenose di colture di bacilli difterici in brodo, LOEFFLER aveva trovato che dopo 16 ore non se ne trovava più traccia nè nel sangue nè negli organi. Gli unici visceri in cui il rinvenimento del bacillo di Loeffler era frequente, erano i polmoni; e spesso, nelle autopsie fatte nella nostra scuola, il prof. CONCETTI ha potuto dimostrarlo in essi, quando però si trattava di casi di difterite laringea (croup) con diffusione alla trachea ed ai bronchi. Ma questo fatto non infirmava la regola generale, perchè si trattava di diffusione locale per la mucosa bronco-alveolare e non di invasione setticoemica.

Però, come dicevo, cominciarono alcune osservazioni più decisive a far dubitare della esattezza assoluta dell'assioma formulato dal KLEBS. SPRONK avrebbe trovato i bacilli nel connettivo edematoso del collo di bambini tracheotomizzati. KOSSEL in un bambino morto in 7ª-8ª giornata li trovò nel sangue e negli organi interni (1). Agli stessi risultati sarebbero giunti FEDERICI, FROSCH, WRIGHT, KUTSCHER, KANTACK e STEPHENS, ecc.

Già le mie ricerche, che ora riferirò, erano molto avanzate, quando il BARBIER nelle sedute del 29 ottobre e 5 novembre 1897 della Società medica degli

(1) Deut. med. Woch., 1893, n. 17.

ospedali di Parigi, ritornò sull' argomento dimostrando come in 11 casi osservati di bambini morti per difterite, egli abbia per tre volte trovati i bacilli specifici nei gangli cervicali e peribronchiali, una volta nel sangue e tre volte nei centri protuberanziali del sistema nervoso centrale; il quale ultimo fatto spiegherebbe, secondo lui, i fenomeni di paralisi che spesso si osservano durante e dopo la difterite. Avrebbe anche notato un rapporto tra associazioni batteriche e diffusione bacillare. Nuovi casi poi sono stati anche più recentemente riferiti in appoggio da LEMSIN, da BARBIER stesso, da RICHARDIÈRE e colla particolarità curiosa di aver trovato i bacilli nella sostanza bulbare anche in bambini che non avevano in vita presentato fatti paralitici di sorta.

Tutte queste osservazioni hanno, è vero, il difetto di essere fatte in reperti necroscopici eseguiti molto tempo dopo la morte (nel caso di RICHARDIÈRE la autopsia fu praticata 36 ore dopo), e si sa come la diffusione bacillare nell' interno dell' organismo avvenga facilmente nel cadavere ed anche nel periodo agonico. Però non si può non tener conto dei molti risultati positivi riferiti, e credo che valga veramente la pena di domandarsi se in talune speciali condizioni morbose, il bacillo di Loeffler non possa oltrepassare la barriera delle mucose e della pelle e diffondersi nell' organismo, tanto più che l' osservazione clinica in taluni casi gravissimi sembra non possa fare a meno di ispirarci il concetto che tutto quell' insieme di fatti morbosi gravi non debba stare in rapporto con una vera infezione generale piuttosto che con un semplice avvelenamento. E questo dubbio già da vari anni era stato espresso dal mio maestro, il professor CONCETTI, il quale nei suoi *studi clinici e ricerche sperimentali sulla difterite* (1) si domandava se a tale proposito « non si dovesse ritornare sulla questione e vedere se in taluni casi gravissimi, o per le condizioni dell' organismo « malato, potesse aver luogo realmente una invasione di bacilli nel sangue e « negli organi? Non potrebbe il siero sanguigno, o *qualche altro fattore*, in ta- « lune contingenze patologiche, perdere le proprietà battericide che gli sarebbero « proprie? » E più recentemente lo stesso CONCETTI nel capitolo sulla difterite del « Trattato italiano di patologia e terapia medica » diretto dal prof. E. MARAGLIANO, mostrava già di accettare tali vedute, perchè nella definizione della difterite diceva che « ai gravi fatti locali tengono dietro con maggiore o minore « rapidità fenomeni generali di natura tossica e *qualche volta anche setticoemica* ».

Per risolvere tali dubbi, e spronato dalle insistenti pressioni del mio maestro, ho perciò creduto interessante l' istituire una serie di ricerche sperimentali, ponendo l' esperimento nelle condizioni più favorevoli per avvicinarsi a quelle in cui si trova un bambino colpito da difterite. Fino ad ora si sono scelti degli animali sani, si è loro inoculata una coltura di bacilli di Loeffler, alla loro morte o dopo molte ore dalla inoculazione si è constatato che bacilli non si riscontravano più nè nel sangue nè nei visceri, e si è concluso che anche nei

(1) Roma, Tip. naz. Bertero, 1894, pag. 30.

bambini difterici dovesse *sempre* avvenire così, tanto più che *qualche volta* anche all' autopsia di morti per difterite si è ottenuto presso a poco un identico risultato. Invece nei bambini malati per difterite dobbiamo considerare uno stato di continuo e lento avvelenamento che potrebbe cambiare le condizioni di resistenza dell' organismo, dobbiamo considerare le associazioni batteriche che potrebbero condurre allo stesso risultato, tanto più che vediamo che i reperti positivi di setticoemia difterica sono stati ottenuti in casi gravissimi, settici, e che lo stesso Barbier ha parlato di rapporto tra tale setticoemia e le associazioni microbiche. Occorre perciò che l' esperimento sia condotto in modo da riprodurre queste varie contingenze morbose, ed allora i risultati potranno essere più decisivi di quelli ottenuti qua e là da qualche autopsia, in cui si può pensare sempre a fatti secondari, accessorî, che deviino dalle rigorose conclusioni che si vogliono trarre.

Per animali da esperimento ho scelto, come al solito, le cavie ed i conigli, di cui è nota la sensibilità alla difterite. Ho adoperato le colture difteriche e la tossina difterica della nostra Clinica, le prime virulentissime, ricavate sempre recentemente da nuovi casi clinici occorsi, la seconda di una stabilita potenza tossica. I terreni di coltura sono stati il siero di sangue, l'agar agar glicerinato con glucosio all'1 per cento ed il brodo con peptone. Le vie di infezione, come dirò man mano che andrò esponendo gli esperimenti, sono state la sottocutanea, la intraperitoneale, la laringo-tracheale.

Serie I. — *Esperimenti colle colture pure di difterite e colla tossina difterica.*

E dapprima ho voluto ripetere le esperienze degli altri, per vedere se cioè iniettando colture pure di difterite in animali sani è vero che manchi la invasione setticoemica del bacillo di Loeffler. A 4 cavie di media grandezza, nel connettivo sottocutaneo addominale inietto 2 cmc. di coltura in brodo di difterite stata per 2 giorni al termostato a 37°. Muoiono tutte dopo due giorni. La necroscopia mostrò edema gelatinoso ed iniezione emorragica nella località ove avvenne l' inoculazione: gangli inguinali ingrossati: peritoneo iniettato e contenente poca quantità di liquido sanguinolento; uguale alterazione riscontrasi nelle pleure; milza ingrossata, iperemica; reni anche essi grossi, capsule surrenali congestionate. L'esame microscopico del materiale ricavato dal punto di inoculazione mi fece constatare la presenza dei bacilli difterici. Tale ricerca fu però negativa col sangue del cuore e colla polpa splenica. Anche le colture a piatto, fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica, non mi diedero traccia di bacilli di Loeffler.

A 2 conigli iniettai nel cavo peritoneale 2 cmc. della stessa coltura di difterite usata per le cavie. Morirono dopo 3 giorni, presso a poco collo stesso reperto anatomo-patologico notato nelle cavie, salva naturalmente una accentuazione della reazione peritoneale. Tanto coll'esame a fresco, che col metodo delle

colture non trovai traccia di bacilli di Loeffler nè nel liquido peritoneale, nè nel sangue del cuore, nè nella polpa splenica.

A due conigli, per mezzo di una lunga siringa Tursini, iniettai nella trachea 2 cmc. di coltura in brodo di difterite. Morirono dopo due giorni. All'autopsia trovai una intensa congestione della mucosa laringea e tracheo-bronchiale con formazione di pseudo-membrana. In questa trovai facilmente i bacilli di Loeffler. Non li trovai però assolutamente nelle colture fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica.

Ottenuti questi concordi risultati negativi, che collimano colle antiche e più numerose osservazioni degli autori, volli cercare se la invasione setticoemica dei bacilli di Loeffler potesse avvenire come un fatto post-mortale. Inoculai allora nel cavo peritoneale altre 4 cavie colla stessa quantità di coltura difterica in brodo, e dopo morte le lasciai per oltre 24 ore, due alla temperatura dell'ambiente (13°-14°), coperte da una campana di vetro, e due nel termostato alla temperatura di 37°. In tutte e quattro la ricerca del bacillo di Loeffler nella milza e nel sangue del cuore fu negativa.

Tentai allora un altro genere di ricerche, procurando di avvicinarmi sempre più colla sperimentazione a ciò che avviene in natura nello sviluppo di una malattia. Negli esperimenti finora eseguiti si trattava di animali che stavano bene ed ai quali tutto d'un tratto si inoculava una dose mortale di difterite che li uccideva realmente in 2-3 giorni. Invece, quando si ammala per difterite un bambino, avviene, salvo i casi rari a decorso fulmineo, che si produce gradatamente un avvelenamento per i primi prodotti che sono versati in circolo, avvelenamento che man mano progredisce di intensità, con reazione in taluni casi più o meno notevole dell'organismo, reazione in altri casi mancante, avviandosi così il malato verso la guarigione o verso la morte. Ora, potrebbe benissimo questo fatto spiegare le diminuite resistenze dell'organismo, per cui, specialmente nei casi che terminano colla morte, si avrebbe la spiegazione della diffusione del bacillo Loeffler nei casi gravi, mortali. Presi per conseguenza 12 cavie e per uno spazio di tempo vario da 24 a 72 ore iniettai loro dosi varie di tossina difterica, in modo che loro non producesse la morte, ma vi determinasse uno stato di malattia più o meno accentuata. Il che mi era possibile avendo in Clinica una tossina difterica di titolato potere tossico. Dopo questa preparazione, iniettai a tutte la solita dose di coltura in brodo di bacilli difterici (2 cmc.), che in tutte mi produsse la morte nello spazio di 18-36 ore. In nessuna di queste cavie potei ottenere traccia di bacilli di Loeffler dalle colture fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica.

Resta dunque per me all'evidenza dimostrato che quando l'infezione difterica è pura, ed avviene in organismi sani od anche intossicati dagli stessi prodotti del bacillo di Loeffler, questa infezione resta puramente locale come produzione batterica, e che i fatti generali sono sempre dati dai prodotti tossici

e mai dalla invasione del bacillo stesso nel sangue e nei tessuti. Ciò concorda come dicevo, con quello che da Klebs in poi era stato notato dalla maggior parte degli osservatori, da quelli specialmente che facevano nel laboratorio le loro ricerche. Ma nello stesso tempo, non potendosi negare i risultati ottenuti dagli altri in senso opposto, ciò deve stimolare a ricercare se altre condizioni vi sieno che cambino i poteri di resistenza dell' organismo contro l'invasione del bacillo difterico. Abbiamo veduto come sieno i casi gravi, settici, quelli che han dato alle autopsie il responso positivo a proposito della setticoemia difterica, tanto che Barbier insiste sul rapporto tra questa e le associazioni batteriche che accompagnano sovente la difterite. Come si sa, sono alcuni streptococchi e taluni stafilococchi peculiarmente virulenti che il più spesso si associano al bacillo di Loeffler per determinare delle forme cliniche settiche gravissime. Ho perciò voluto con questi due microrganismi procedere negli esperimenti.

Serie II. — *Associazione del bacillo di Loeffler allo streptococco ed allo stafilococco.*

In 7 cavie e 2 conigli alla solita iniezione sottocutanea od intraperitoneale di 2 cmc. della coltura in brodo di bacillo di Loeffler ho accompagnato o fatto seguire entro le prime 24 ore una iniezione intraperitoneale di 2 cmc. di una coltura pura in brodo di uno streptococco dotato di positiva e provata virulenza. Tre di queste cavie furone sacrificate prima che morissero, quando dopo 1-2 giorni manifestavano i sintomi di essere gravemente malate (abbattimento, anoressia). Per le altre 4 e per i due conigli si attese la morte, che ebbe luogo in 2–3 giorni. Alla autopsia trovai tutte le note alterazioni della difterite con in più una peritonite più o meno purulenta. Le colture fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica dettero in tutti gli animali tanto in quelli lasciati morire quanto in quelli uccisi nel periodo preagonico, degli splendidi risultati positivi con un abbondante sviluppo di colonie caratteristiche di bacillo di Loeffler intramezzate a numerose altre colonie di streptococco che però sviluppano più tardi e più lentamente delle prime. Isolato il bacillo difterico da tutte le piastre ed inoculato in altre cavie, si mostrò dotato di alta virulenza.

L'esperienza fu ripetuta collo stafilococco piogeno aureo, anche questo provato virulento, facendo contemporaneamente ed a breve distanza iniezioni intraperitoneali di 2 cmc. di brodo con difterite e di 2 cmc. di brodo con stafilococco in otto cavie e due conigli. Quattro di queste cavie furono sacrificate nello stadio preagonico, le altre 4 e i due conigli furono lasciati morire e fu fatta l' autopsia poche ore dopo la morte. Nelle prime 4 cavie collo stesso metodo delle colture si constatò la setticoemia difterica solamente in due : per il resto essa fu constatata nei due conigli ed in tre cavie, ossia su 10 animali essa fece difetto solo in tre. Anche qui nei 7 risultati positivi isolai da tutte le piastre il bacillo di Loeffler che dimostrò possedere un elevato potere patogeno sulle cavie.

Associando per conseguenza alla infezione da bacillo di Loffler una seconda infezione, sia da streptococco, sia da stafilococco, si ha quasi sempre come risultato una setticoemia difterica non solo all' autopsia, ma anche in vita, il che prova che non si tratta di invasione nè post-mortale nè agonica. Questo fatto mi si è mostrato costante per lo streptococco (9 volte su 9 esperienze), sempre molto frequente per lo stafilococco p. aureo (7 volte su 10). Per conseguenza deve ammettersi che la setticoemia difterica, la quale non si verifica mai quando stanno di fronte soltanto l' organismo ed il bacillo di Loeffler, ossia quando si tratta di infezioni difteriche pure, può verificarsi, e si verifica infatti con notevole frequenza, quando si è di fronte ad infezioni miste in cui al bacillo di Loeffler si associa lo streptococco o lo stafilococco. Naturalmente si richiederà che questi altri microrganismi siano dotati di speciali proprietà patogene, perchè invece essi resteranno indifferenti quando la loro presenza è puramente saprofitica. E si viene così ad avere, oltrechè la spiegazione di fatti che sembravano eccezionali, anche un'altra ragione della maggiore gravezza di alcune forme di difterite associate o settiche.

Ora se ci domandiamo la ragione di tale fatto, trovo che la diffusione batterica in genere nell'organismo è ostacolata dalle cellule fagocitarie mobili, rappresentate in massima parte dai leucociti polinucleati. E che anche nella difterite queste cellule rappresentino una parte interessante lo dimostrano le ricerche di ABBOT e GHRISKEY (1), i quali inoculando le colture del bacillo di Loeffler attraverso il testicolo di alcuni animali direttamente nel sistema linfatico, han trovato dopo la morte l'omento contenere piccoli focolai lentiformi giallastri, situati tra gli strati peritoneali della membrana, costituiti da leucociti polinucleati strettamente addossati tra loro e contenenti la maggior parte batterî, che per le loro peculiarità morfologiche e di colorazione apparivano identici al bacillo della difterite. Da alcuni di questi noduli hanno isolato il bacillo di Loeffler in coltura pura. E tali linfociti batteriferi rinvennero pure addensati entro il lume dei canalicoli linfatici e negli spazi connettivali intra- e sottoperitoneali.

Ora è lecito pensare che tutte le cause che diminuiscono od annientano l'attività e la potenza fagocitaria di questi elementi linfatici, debbano di necessaria conseguenza portare la possibilità dell' invasione batterica nell' organismo anche pel bacillo della difterite.

Sappiamo dai lavori di V. DE VELDE che lo stafilococco piogeno e lo streptococco producono un veleno il quale avrebbe la proprietà di attaccare direttamente i corpuscoli bianchi viventi, producendovi delle lesioni caratteristiche compendiate sotto il nome di *degenerazione vacuolare:* veleno che avrebbe ricevuto l'appellativo di *leucocidina.* Non potendo procurarmi questo veleno, ho voluto agire indirettamente, studiando cioè se, adoperando alcune sostanze che

(1) Bull. of the Johns Hopkins Hospital, 1893, n. 30.

hanno anche esse una azione nociva sulle cellule bianche, mi riusciva anche in questo modo di ottenere negli animali la setticoemia difterica.

SERIE III. — *Infezione difterica e sostanze paralizzanti l'azione fagocitaria dei leucociti.*

Molti sono gli agenti chimici capaci di produrre una più o meno notevole alterazione dei leucociti in specie polinucleati: per esempio, l'acido fenico, l'ozono, la glicerina, l'olio etereo di trementina, la soda, il nitrato di argento, ecc. Io dovevo scegliere però quelle sostanze che non avessero ancora azione nociva sui bacilli di Loeffler, e mi sono fermato alla pilocarpina ed all' atropina che, secondo gli studi di NAUREL e di OLSER, avrebbero la potenza di arrestare le proprietà ameboidi delle cellule bianche, ed in dose più elevata di ucciderle addirittura. Anche col cloruro di sodio, benchè in proporzioni minori, si arriverebbe allo stesso risultato.

Vengono inoculate 4 cavie con 2 cmc. di coltura in brodo di bacillo di Loeffler, e nelle 24 ore con 3 cmc. di una soluzione di atropina al 10 %. Due degli animali muoiono nella terza giornata, e gli altri due tra la terza e la quarta. All' autopsia si trovano le solite note dell' intossicamento difterico. Le colture fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica dettero tutte un rigoglioso sviluppo di colonie di difterite da cui isolato il bacillo lo si dimostra virulentissimo per le cavie.

Altre 4 cavie vengono inoculate, oltre che con i soliti 2 cmc. di coltura in brodo di difterite, con 3 cmc. di una soluzione di idroclorato di pilocarpina al 5 %. Gli animali morivano in terza giornata, presentando le note alterazioni.

Quasi tutte le numerose piastre fatte col sangue del cuore e colla polpa splenica dettero abbondante sviluppo di colonie difteriche, da cui, come sopra, fu isolato il bacillo, che in 48 ore uccideva le cavie.

A 4 conigli si iniettano endovenosamente 4 cmc. di una soluzione di cloruro di sodio al 10 % dopo che ai medesimi era stata iniettata nel peritoneo una dose di 2 cmc. di coltura difterica in brodo. Tutti morirono in seconda giornata. La setticoemia difterica fu constatata in un sol caso, e fece difetto negli altri tre, malgrado si ripetessero numerosi tentativi di colture. Nel caso che dette risultato positivo, fu pure isolato il bacillo di Loeffler e ne fu constatata la identità e la virulenza.

E che tanto nel sangue degli animali costituenti questa III serie quanto in quelli della serie II in cui era stato inoculato lo streptococco e lo stafilococco, i leucociti fossero realmente alterati, lo ebbi dimostrato anche direttamente coll'esame microscopico, e servendomi di un metodo speciale di colorazione proposto recentemente dal LOWELL GULLAND (1), con cui si dimostravano evidenti le

(1) La colorazione si fa lasciando i preparati per 3-4 minuti nella soluzione composta di soluzione alcoolica di eosina satura ed etere, ana cmc. 5; soluzione alcoolica di sublimato al quinto, goccie 5. Dopo si lavano largamente in acqua e si colorano con una soluzione satura di bleu di metilene, si lavano in alcool ed in xilolo e si chiudono in balsamo. I globuli rossi restano colorati in bleu carico, i leucociti in rosa di vario tono, le granulazioni eosinofile e basofile restano colorate in modo spiccato. (*Brit. med. Journ.*, 1897).

alterazioni della necrosi nucleare, e le svariate modificazioni del protoplasma del corpo cellulare dei medesimi.

Ora, senza estendermi in considerazioni ulteriori, mi pare che possano venire formulate le seguenti

CONCLUSIONI:

1. Nella infezione difterica pura non si verifica mai l'invasione setticoemica del bacillo di Loeffler, il quale resta all'esterno nella località invasa, da dove elabora i suoi prodotti tossici con i quali avvelena secondariamente l'organismo.

2. La difesa dell'organismo contro l'invasione del bacillo di Loeffler è rappresentata sopratutto dai leucociti polinucleati.

3. Quando all'infezione difterica si associa una infezione da streptococco o da stafilococco, allora i poteri difensivi dei leucociti sono diminuiti od annientati, e così può aver luogo una invasione setticoemica più o meno notevole del bacillo di Loeffler stesso.

4. Sembra che ciò sia dovuto ad un veleno speciale segregato dagli streptococchi e dagli stafilococchi, denominato *leucocidina*, agente sulla vitalità e sulla funzionabilità dei leucociti medesimi.

5. Vi sono infatti altre sostanze che agendo nello stesso modo sui leucociti (atropina, pilocarpina, cloruro di sodio) permettono la setticoemia difterica come nelle associazioni microbiche sopra ricordate.

6. È questo un nuovo punto di vista dal quale si può considerare l'importanza di alcune associazioni batteriche nella difterite, tanto per spiegare le forme setticoemiche osservate da molti, quanto per darci ragione della maggiore gravezza di quei casi speciali.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. BACCELLI

Sulle lesioni renali nella infezione malarica

[616.61 + 616.936]

MEMORIA

DEL

dott. GIACOMO REM PICCI, docente di Patologia speciale medica ed aiuto di clinica

Appendice: STORIE CLINICHE

I. — Albuminurie febbrili.

OSSERV. 30 (settembre 1894). — Scarcia Egidio, anni 14. Malarico fin dalla primavera, viene all'ospedale in stato gravissimo (esame del sangue positivo: forme estive), guarisce con la chinina Albumina in quantità notevole per un solo giorno *Diagnosi* — Infez. malar. recid. (perniciosa). Albuminuria febbrile.

OSSERV. 31 (aprile 1893). — Paiardini Giovanni, anni 50. Si tratta di un malarico recidivo assai deperito; ha in Clinica vari accessi di febbri gravi (con esame di sangue positivo, forme terzanarie ed estive) in uno dei quali si ha tracce di albumina nell'urina, che tanto prima quanto dopo ne era scevra.

Diagnosi. — Infez. malar. recid. (mista). Albuminuria febbrile.

OSSERV. 32 (novembre 1891). — Faggetti Luigi di anni 45.

Diagnosi. — Infez. malar. primitiva (terzana doppia). Albuminuria lievissima in corrispondenza di qualche accesso febbrile.

OSSERV. 33 (aprile 1896). — Donnini Rinaldo di anni 31.

Diagnosi. — Infez. malar. recidiva: febbre terzana. Albuminuria lievissima in corrispondenza di un accesso febbrile.

OSSERV. 34 (ottobre 1895). — Fortini Adorno di anni 56. Quotidiana da 10 giorni (nel sangue 3 generaz. di parassiti quartanari): febbre alta. Urine scarse con discreta quantità di albumina nei giorni febbrili e per 2 giorni dopo troncata la febbre con la chinina.

Diagnosi. — Quartana triplicata primitiva. Albuminuria febbrile.

OSSERV. 35 (agosto 1895). — Ghinelli Edoardo di anni 25.

Diagnosi. — Forma estiva, primitiva; lieve albuminuria febbrile (nei tre giorni di febbre che poi si è esaurita senza terapia).

OSSERV. 36 (luglio 1895). — Volpe Paolo di anni 35.

Diagnosi. — Infez. malar. primit. estiva, albuminuria febbrile transitoria.

OSSERV 37 (dicembre 1896). — Salati Sebastiano di anni 28. Molto anemico (emoglobina 25 % all'apparecchio di Fleischl): ha 6 accessi quotidiani (da terzana doppia) nell'ultimo dei quali si ha albuminuria.

Diagnosi. — Infez. malar. recid. Albuminuria febbrile.

OSSERV. 38 (novembre 1896). — Succi Domenico di anni 27.

Diagnosi. — Infez. malar. recid. terzana doppia. Albuminuria febbrile (p. 4 giorni durante le febbri).

OSSERV. 39 (ottobre 1895). — Bedetti Giuseppe di anni 35.

Diagnosi. — Infez. malar. recid. febbre terzana. Albuminuria febbrile (in corrispondenza degli accessi).

OSSERV. 40 (gennaio 1895). — Cutini Salvatore di anni 20. È un cronico da malaria (ha anche arresto di sviluppo) con infez. acuta febbrile da circa 4 mesi. Alle prime febbri si nota albuminuria moderata con scarsissimo sedimento di qualche cilindro jalino, cellule epiteliali scarse e qualche leucocito. Con la chinina, spariscono le febbri e l'albuminuria (che dura in tutto 5 giorni). Dopo circa un mese da che le febbri erano sparite e le urine tornate normali in qualità e quantità, si hanno nuovamente febbri piuttosto gravi per cui si fanno iniez. di chinina. Si ha albuminuria per un solo giorno (quantunque si seguiti ad iniettare chinina). Poi l'urina torna normale (esaminata per altri 25 giorni), con un leggero accenno a poliuria.

Diagnosi. — Infez. malar. cronica: febbri malar. recidive. Albuminuria febbrile.

II. — **Albuminurie post-malariche.**

OSSERV. 41 (febbraio 1892). — Montevecchio Domenico, di anni 30. È tormentato dalle febbri malariche da vari anni, talchè ora è ridotto in stato di profonda cachessia. E' accolto nella Clinica senza febbre e con urine scevre di albumina. Dopo vari giorni ha un accesso di febbre (terzana con reperto di parassiti nel sangue), dopo la quale si interviene con la chinina; nè la febbre si ripresenta più. Il giorno seguente si nota albumina nelle urine, la quale permane per circa quindici giorni ($^3/_4$, $^1/_2$ ‰): poi con una discreta poliuria la albuminuria scompare.

Diagnosi. — Cachessia malarica: febbre terzana: albuminuria post-malarica.

OSSERV. 42 (aprile 1896) — Tonti Giovanni, di anni 12. Febbricita con quartana netta da 8 mesi circa: assistiamo a 4 accessi tipici senza terapia e con esame del sangue positivo. Due giorni dopo cessata la febbre con iniezione di chinina si ha una albuminuria che dura circa 8 giorni in tracce lievi e senza sedimento. Contemporaneamente una lieve poliuria.

Diagnosi. — Infez. malar. primitiva, febbre quartana. Albuminuria post-malarica.

OSSERV. 43 (maggio 1896). — Onelli Vincenzo, di anni 17, è un terzanario comune (esame di sangue positivo) con due accessi di febbre. Gli si somministra chinina, e dopo 10 giorni circa si nota intensa poliuria (specie notturna). In un solo giorno si ha albuminuria lievissima con emazie, leucociti ed epiteli renali scarsi nel sedimento.

Diagnosi. — Infez. malarica recidiva: febbre terzana; albuminuria post-malarica transitoria.

OSSERV. 44 (agosto 1895). — D'Amico Giuseppe, di anni 14. Ha un attacco pernicioso, durante il quale non si nota albumina. Dopo 5-6 giorni, quando l'infermo dopo il trattamento chinico, è in via di guarigione, si ha per un sol giorno una albuminuria transitoria con sedimento negativo. Non poliuria.

Diagnosi. — Infez. malar. primit.: perniciosa: albuminuria post-malarica.

OSSERV. 45 (gennaio 1897). — Gualdi Carlo, di anni 30. È stato assalito la prima volta da febbri malariche nel settembre 1896, le quali da allora non lo hanno più lasciato; talchè è stato accolto 6 volte all'ospedale di S. Spirito, dove mai è stata sospettata una lesione renale. Ora entra febbricitante (forme estive nel sangue). Si interviene con una iniezione di chinina. Le urine sono scevre di albumina. Nei giorni seguenti ha presentato leggerissima albuminuria senza altri

caratteri nelle urine (qualche leucocito nel sedimento), la quale dura 10 giorni nè si sa come vada a terminare, perchè l' infermo si sottrae alla osservazione.

Diagnosi. — Infez. malar. recidiva (estiva): albuminuria post-malarica.

OSSERV. 46 (ottobre 1896). — Dignani Giuseppe, di anni 31. Entra all'ospedale come un malarico comune (esame del sangue positivo: forme estive): ha tre accessi febbrili nell'ospedale per la qual cosa gli si somministra chinina abbondante. Dopo sei giorni si nota ipotermia, fenomeni cerebrali gravi; urina scarsa e carica di albumina. L'infermo entra in coma, durante il quale le urine vanno perdute. Dopo 13 giorni, migliorate le condizioni dell'infermo, le urine si mostrano scevre di albumina e così di seguito.

Diagnosi. — Infezione malarica grave (perniciosa comatosa): albuminuria postfebbrile.

III. — **Albuminurie in cachettici.**

OSSERV. 47 (agosto 1895). — Proietti Teodoro, di anni 40, profondamente anemico, leggeri edemi alle estremità inferiori e alla faccia; qualche lieve elevazione febbrile serotina: urine scarse con tracce di albumina senza elementi figurati per circa 20 giorni, dopo i quali sotto l'uso della mistura BACCELLI migliora. Si accenna ad una leggera poliuria, e l'albuminuria sparisce.

Diagnosi. — Infez. malar. cron., cachessia, albuminuria.

OSSERV. 48 (marzo 1896). — Piatti Santino, di anni 45. È un cachettico da malaria con edemi, anemia profonda con qualche elevazione serotina (anemica). Intermittentemente mostra nelle urine una lieve quantità di albumina (con qualche leucocito e cellule renali ?).

Diagnosi. — Infez. malar. cron., cachessia, albuminuria intermittente.

OSSERV. 49 (marzo 1896). — Pistoi Angelo, anni 53. È profondamente cachettico (quantunque assicuri di non aver avuto che poche febbri) con edemi ai malleoli. Presenta per 3 giorni leggera albuminuria con scarsissimo sedimento (qualche leucocito, qualche cilindro granuloso) e urina piuttosto abbondante. Poi l'albumina dilegua col subentrare di una discreta poliuria.

Diagnosi. — Cachessia palustre. Albuminuria transitoria.

OSSERV. 50 (gennaio 1895). — Persia Beniamino, di anni 40. È un cachettico non molto grave con qualche febbre serotina che cede alla chinina. Presenta una moderata poliuria a basso peso specifico ed intermittentemente leggerissima quantità di albumina a sedimento negativo (talora scarsissimi leucociti e cilindri jalini?)

Diagnosi. — Cachessia palustre. Albuminuria intermittente.

OSSERV. 51 (maggio 1895). — Fratoni Francesco, di anni 50. Osservazione brevissima, notata l'albumina nelle urine in tracce per una sola volta.

Diagnosi. — Cachessia palustre. Albuminuria transitoria.

OSSERV. 52 (febbraio 1895). — Pieretti Vincenzo, di anni 46. E un cachettico tipico da malaria, edematoso e con versamenti cavitari, profondamente anemico, con enorme milza, assalito dalle febbri quasi annualmente da bambino fino al presente; ha poliuria caratteristica, e dice di averla da lungo tempo, sui 3000 cm^3 e più in media a basso peso specifico (1007-09), ma con molti pigmenti, che dura dal principio delle osservazioni fino alla fine (2 mesi e mezzo), per due o tre volte solamente si notano tracce lievissime di albumina a sedimento negativo.

Diagnosi. — Infez. malar. cronica. Cachessia. Albuminuria intermittente.

IV. — Nefriti acute durante la infezione.

OSSERV. 53 (gennaio 1895). — Demarchi Pasquale, di anni 31. Dalla anamnesi si esclude qualunque causa di nefrite: ha febbri malariche da 2 anni e mezzo, salvo qualche breve sosta. Nulla di notevole all'esame obbiettivo. Ha febbri quotidiane con 2 generazioni di parassiti terzanarii nel sangue. Si interviene con la chinina dopo 2 giorni, e così di seguito. Fino dal principio la urina è scarsa 5-600 cm^3 con $^1/_2$ $^0/_{00}$ di albumina senza sangue: sedimento, qualche cilindro e qualche emazia; nei giorni seguenti qualche epitelio; l'infermo è pochissimo edematoso con qualche sintomo uremico (vomito, cefalea, ambascia, affanno), catarro bronchiale diffuso. La urina va gradatamente aumentando, diminuisce il sedimento e l'albumina, e l'infermo migliora, però dopo 15 giorni circa gli edemi crescono molto, e si nota anche ascite. Ma tutto dilegua col subentrare della poliuria dopo altri 10 giorni circa: sparisce l'albumina, e si ha guarigione.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 54 (gennaio 1895). — Sartaggi Vittorio, di anni 15. Esiste il morbillo nella anamnesi 3 anni fa; ma non solo dopo l'infermo è stato bene, ma trattandosi di una forma acuta di nefrite non può tenersene conto nella etiologia. L'unica causa recente, che si riscontra nella anamnesi, è la malaria, che con febbri dapprima terzane nette, poi irregolari, a intervalli più lunghi, ma molto ribelli alla terapia, lo hanno attaccato dall'agosto fino ad ora (l'esame del sangue eseguito in Clinica riesce positivo: forme semilunari).

Il malato circa dieci giorni prima dell'ingresso in Clinica, notò un certo malessere e urine scarse e brune; intanto coi soliti intervalli venivano le febbri. Non pare avesse edemi, o almeno questi furono assai fugaci. Con cura di impacchi d'olio, la diuresi aumentò. Sotto la mia osservazione (10 giorni dopo l'inizio della nefrite a quel che pare) non si notano edemi, e nulla di speciale all'esame obbiettivo tranne le iperplasia della milza: le urine sono chiare, non scarse (tra 1000 e 1500 cm^3), con peso specifico piuttosto basso (1012 in media), con discreto contenuto di urea: albumina scarsa $^1/_2$ $^0/_{00}$, con scarso sedimento di cellule sanguigne bianche e rosse, rari cilindri jalini e granulosi. Ha 4 lievi accessi di febbre, dopo i quali s'interviene con la chinina. Dopo 10 giorni di questo stato si accentua una discreta poliuria (2000 cm^3 e più) e l'albumina scompare gradatamente. Ha due volte, dopo le prime febbri, leggiere elevazioni febbrili che sono senza influenza sulle urine.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 55 (settembre 1897). — Piovani Angelo, di anni 24.

Manca qualunque causa di lesione renale nella anamnesi. Il ricoverato è un malarico primitivo, e ha avuto febbri piuttosto forti. Dopo 20-25 giorni di febbre notò edemi alla faccia, e venne all'ospedale di S. Spirito, dove è stata constatata febbre, milza grande, edemi, urina scarsa, ma non sanguigna, albuminosa, con pochi cilindri jalini, emazie e leucociti. Sottoposto a dieta rigorosa, chinina e impacchi caldi, esce guarito dopo pochi giorni.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 56 (novembre 1890). — Lorenzini Francesco, di anni 65. Nulla nella anamnesi che faccia sospettare una nefrite o una malattia che possa dar luogo a lesione renale. La malaria lo ha assalito con i suoi accessi tipici al 10 agosto; è stato all'ospedale, e dai medici è stato licenziato guarito dopo 6 giorni. Dopo pochi giorni ha recidivato, e il 3 settembre è stato ricoverato nuovamente all'ospedale; questa volta insieme alle febbri sono apparsi gli edemi diffusi, per cui insieme alla chinina

fu intrapresa una cura diaforetica. Nulla di interessante nel decorso, perchè le notizie della forma acuta mancano, vi sono solamente quelle dello scorcio (novembre) quando le urine e il complesso sintomatico dimostrano la risoluzione caratteristica di una forma acuta: edemi in via di diminuzione, albumina scarsa con poco sedimento (emazie, leucociti, cilindri), poliuria. Non si assiste alla guarigione definitiva, perchè l'infermo vuole uscire. Non si usa altra terapia che una dieta appropriata.

Diagnosi. — Nefrite acuta.

OSSERV. 57 (marzo 1894). — Sanfelice Maria, di anni 60. Nulla nella anamnesi che attesti lesione renale o malattia capace di darne. Nell'ottobre 1893, dopo una lunga bagnatura, fu colta da febbri evidentemente malariche, e curata con chinina; ebbe varie recidive. Dal dicembre fino al marzo 1894, è stata immune da febbri, nè pare avesse sintomi di nefrite (almeno gravi, poichè sono sfuggiti). Nel marzo ha 8 accessi di febbre (pare senza prendere chinina) ed edemi alle gambe.

In Clinica ha 5 accessi di febbre con esame di sangue positivo (quartana doppia), e si constata albuminuria prima di intervenire con la chinina. Le urine non sono state mai sanguigne, nè scarse (1300 cm^3 in media) con peso specifico piuttosto basso (1010-1007), l' albumina sempre poca ($^1/_2$ $^0/_{00}$ al più), che permane anche dopo troncata la febbre per 15 giorni. Il sedimento ha dato solo qualche cilindro jalino e qualche epitelio. Di altri sintomi si notano: molta debolezza, accasciamento ed edemi limitati agli arti inferiori, ma persistenti. Termina con la guarigione.

Diagnosi.— Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 58 (novembre 1893). — Ruggieri David, di anni 17. Ha avuto febbri malariche 3 anni prima, ma dileguate senza lasciare alcun sospetto di lesione renale. Non ha ipertrofia di cuore. Le febbri attuali datano da un mese circa, con tipo nettamente malarico e con profusi sudori (proviene da località malarica, ed ha iperplasia di milza). Dopo 10 giorni di febbre nota chiari sintomi di nefrite acuta (edema della faccia e di tutto il corpo, dolore acutissimo ai lombi), senza che l'infermo riferisca altre cause capaci di produrla. Manca l'osservazione del periodo acuto passato nell'ospedale; si sa solo che ebbe forti edemi e che l'urina conteneva fino al 2 $^0/_{00}$ di albumina; che ebbe una sola febbre appena entrato (troncata con la chinina?) e poi il decorso fu sempre apirettico. Ora in Clinica assistiamo allo scorcio di una nefrite acuta con urine abbondanti, albumina scarsa con pochi cilindri jalini e qualche epitelio renale al microscopio. Abbandona la Clinica dopo pochi giorni ancora con traccie di albumina nelle urine.

Diagnosi. — Nefrite acuta.

OSSERV. 59 (gennaio 1897). — Fagiani Davide, di anni 26 è affetto da febbri nettamente malariche da anni 1 e $^1/_2$ con intervalli di 10-15 giorni; fino a quest'ultimo attacco non ha avuto sintomi renali, e nell'agosto è stato ricoverato a S. Spirito, dove è stata fatta diagnosi di infezione malarica senz'altro.

Nel dicembre 1896, mentre le febbri avevano preso un tipo nettamente quartanario, è stato colto da edemi e da malessere generale; le febbri quartane sono constatate pure nell'ospedale. Tranne edemi e forte cefalea, non ha dimostrato sintomi speciali. Le urine mai scarse e in ultimo abbondanti non hanno contenuto mai sangue. L'albumina è in leggera quantità ($^1/_2$ $^0/_{00}$) con scarsissimo sedimento di leucociti, epitelî renali e qualche cilindro. Esce dopo 1 mese e $^1/_2$ di cura, guarito di tutti i disturbi, ma con tracce di albumina nelle urine. La terapia della chinina e poi della mistura BACCELLI si è cominciata dopo constatate le febbri e l'albuminuria.

Torno a rivedere l'infermo 5 mesi dopo, nel maggio, e ho agio di osservarlo per soli 4 giorni: ha avuto nel frattempo altri accessi nettamente quartanari, ma non ha notato mai edemi od altri disturbi riferibili a nefrite; assicura avere urinato sempre molto. L'esame obbiettivo è negativo. L'urina normale per quantità e peso specifico contiene una lievissima traccia di albumina con qualche cilindro

jalino e qualche leucocito. Questa seconda osservazione è troppo breve per poter trarre conclusioni sicure; ma con tutta probabilità la lesione renale tende a passare allo stato cronico.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera, probabile esito in forma cronica (raggrinzamento renale?)

OSSERV. 60 (agosto 1897). — Colasanti Antonio, d'anni 30. Malato da 3 settimane con semplice quartana; nell'ospedale si lascia senza chinina per tre accessi, poi si interviene. Si esclude una lesione renale precedente (almeno evidente poichè è stato nell'anno antecedente due volte all'ospedale e i sanitari non hanno notato nulla in proposito). Al 3° accesso di quartana semplice si osserva la faccia edematosa, e si trova albumina poco più che in tracce nelle urine e con sedimento negativo (non esaminato molto accuratamente). Si è osservato per pochi giorni, perchè è voluto uscire. Urine sempre con poca albumina, edemi spariti.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 61 (ottobre 1897). — Tranali Nicola, di anni 25. Manca nella anamnesi prossima qualsiasi causa di lesione renale e qualunque accenno a questa lesione preesistente; anzi è stato sempre bene. L'infermo, quantunque contadino, esclude anche le cause reumatizzanti. La infezione malarica è recentissima (data da cinque giorni soli) e primitiva, avendo l'infermo fino ad ora dimorato in luoghi immuni da malaria. All'ospedale si constata una febbre malarica grave, perniciosa, subcontinua. C'è albuminuria (1 $^1/_2$ $^0/_{00}$), urina scarsa, ma non sanguigna, cilindri, molti epitelî. Col migliorare dell'infermo dilegua il tutto in 8 giorni circa: si notano fenomeni di ipertensione arteriosa, per cui si salassa l'infermo. I gravi fenomeni cerebrali (coma) sono da riferire alla malaria e non alla lesione renale, o almeno a questa in seconda linea. Non edemi. La constatazione della albumina precede la terapia della chinina.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 62 (dicembre 1896). — Micucci Pietro, di anni 48. Dimora da lungo tempo nella campagna romana; non pare abbia avuto grandi e prolungati accessi di febbre, ma 3 anni fa diventò molto anemico, con milza enorme e anasarcatico: però il rene doveva essere integro, poichè all'ospedale di S. Spirito, ove riparò, fu fatta diagnosi di *infez. malar cron.* semplicemente. 4 mesi fa ebbe febbri, e si ridusse in identico stato, per cui alla fine è ricorso all'ospedale, dove non furono riscontrate febbri, bensì albuminuria. L'infermo insiste molto sull'edema generalizzato e notevole.

Dal racconto dell'infermo si deduce che l'attacco acuto renale è già sullo scorcio, ed infatti le urine fortemente albuminose (4 $^0/_{00}$) dei primi giorni (con sedimento di cilindri jalini ed epitelî renali) tornano rapidamente ad essere normali, anzi si accentua una lieve poliuria. Ugualmente spariscono in pochi giorni gli edemi che all'ingresso nell'ospedale erano molto diffusi. Si intervenne con la chinina fino dal primo giorno dell'osservazione.

Notevole in questo caso la intensità dell'edema, ma non va dimenticato che l'infermo era in preda ad una accentuata cachessia, e che 3 anni addietro era stato anasarcatico senza lesioni renali.

Diagnosi. — Nefrite acuta.

OSSERV. 63 (gennaio 1895). — Morelli Andrea, di anni 26. Gli appunti sulla storia dell'infermo sono molto manchevoli. Si sa che è certamente malarico, fortemente anemico. (Gl. rossi 2 milioni circa in 1 mm^3.). Si osservano urine di quantità e aspetto normali con poca albumina (circa $^1/_2$ $^0/_{00}$) con cilindri epiteliali e jalini, epitelî renali, emazie e leucociti nel sedimento non abbondante Dopo dieci giorni l'urina cresce (sui 2000 cm^3): l'albumina e il sedimento diminuiscono. E dopo altri 10 giorni si ha una vera poliuria (2500-3500 cm^3), mentre l'albumina è ridotta

a tracce minime. Questo stato dura 20 giorni, poi l' infermo si sottrae all'osservazione. Nulla si dice dello stato generale, ma tutto fa credere non vi sia nulla di notevole.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera (?). Passaggio a forma cronica (?).

V. Nefriti acute post-malariche.

OSSERV. 64 (agosto 1897). — Zucchetti Romolo, di anni 29. Ha avuto le prime febbri malariche nel luglio, per cui ha ricorso due volte all'ospedale; ora ha tre accessi di febbre piuttosto grave per la quale si somministra chinina (l'esame del sangue è positivo con forme estive); dopo tre giorni, notandosi leggera tumefazione della faccia e cefalea, si riscontra piccola quantità di albumina nelle urine con elementi renali e cilindri. Dopo 5-6 giorni l'albumina era scomparsa dalle urine.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 65 (novembre 1894). — Sidori Giulio, di anni 13. Non si riscontra nessuna malattia nella anamnesi. La infezione malarica data da circa 15 giorni e primitiva, essendo l' infermo per la prima volta capitato nella campagna romana. Nella Clinica febbricita con febbri irregolari (forme estive nel sangue). Si comincia la somministrazione della chinina che vale a mitigare, e a diradare gli accessi, e poi a farli cessare. Compare allora un edema molto diffuso. L'urina non è scarsa (900 cm^3), e contiene poca albumina: il sedimento è negativo; nei giorni successivi l'edema cresce di molto; l'urina diminuisce, ed aumenta la quantità di albumina, con sedimento di cellule renali e cilindri. Si continua la cura della chinina insieme a dieta lattea e ad impacchi caldi. Tutti i sintomi cedono, e dopo 20 giorni è cessato qualunque segno di attacco renale.

Diagnosi. — Nefrite acuta leggera.

OSSERV. 66 (novembre 1896).

Toti Adelfo, di anni 20. C'è nell'anamnesi il racconto di morbillo da bambino; ma poi è stato sempre bene. Quantunque dimorante nelle paludi di Cisterna, non rammenta di avere avuto grandi e prolungati accessi di febbre. Pochi giorni prima di ammalarsi ebbe qualche accesso di febbre; un giorno prima di notare gonfiore alla faccia stette per 3 ore con i piedi bagnati, ciò che gli era accaduto più volte senza conseguenze. È certamente un malarico (ha anche arresto di sviluppo), ha milza enorme e colorito caratteristico: inoltre mi fu presentato dal medico di Cisterna nel novembre 1896 come un nefritico acuto da malaria. Nella osservazione sommaria fatta colà l'infermo presentava il quadro di una nefrite acuta grave (urine scarse e fortemente sanguinolenti, affanno, anasarca). La osservazione sistematica dell'infermo la potei intraprendere qualche tempo dopo, quando mi fu inviato dal medico curante, a circa due mesi di distanza dall'attacco primitivo. Seppi che il Toti non aveva affatto seguito i consigli del sanitario, anzi aveva perfino tentato di tornare al lavoro dei campi. L' infermo è fortemente edematoso con versamenti cavitari; ha ipertrofia del ventricolo sinistro: urina in quantità sempre superiore ai 1000 cm^3 con contenuto altamente sanguigno, molti epitelî e cilindri nel sedimento e moltissima albumina (8-4 $^0/_{00}$). Qualche elevazione di temperatura la sera, ma non più febbri malariche. Quattro mesi dopo, gli edemi erano quasi scomparsi; nelle urine l'albumina diminuita, ma sempre sangue abbondante; quantità sopra i 2000 cm^3.

Da questo momento, con leggiere oscillazioni, l'urina si fa ancora più abbondante: 3000 cm^3 con basso peso specifico (1010); l'albumina si aggira sull' 1 $^0/_{00}$; il sedimento scarso, ma sempre con tendenza alla comparsa del sangue. Gli edemi sono scom-

parsi del tutto, lo stato generale migliorato; il cuore sinistro sempre più ipertrofico. In queste condizioni esce dopo circa 6 mesi dall' inizio delle nefrite.

Nell'ottobre 1897 vengo a sapere che al suo paese (Cisterna) ha ripreso il mestiere di bifolco, e che gode, apparentemente almeno, buona salute. Alla fine del dicembre il medico mi comunica che il Toti ha contratto nuovamente febbri terzane che lo hanno ridotto in condizioni deplorevoli: un saggio di urina cortesemente inviatomi dal dott. LUSENA contiene discreta quantità di albumina con scarso sedimento di cellule renali e cilindri.

Quanto alla terapia, si ignora se abbia preso chinina sul principio della malattia, ma sembra che no. In seguito non si è adottato che dieta appropriata e diaforetici.

Diagnosi. — Nefrite acuta con esito in forma cronica (raggrinzamento renale).

OSSERV. 67 (gennaio 1895). — Ponziani Antonio, di anni 27. Nulla di notevole nella anamnesi: ha febbri malariche dall'autunno 1894. Al cessare delle febbri (mediante chinina ?) nota edemi ed urine sanguigne, per la qual cosa ricorre all'ospedale dove si riscontrano leggerissimi edemi e non altri sintomi degni di nota. Le urine, sanguigne, sono in quantità normale, e presentano 1-2 $^{\circ}/_{00}$ di albumina con cilindri jalini, epiteliali, epitelî, cellule sanguigne. Dopo 15 giorni circa spariscono il colorito sanguigno delle urine e gli edemi; il malato accenna ad una discreta poliuria 2-3000 cm^3 con albumina ridotta a tracce (ma con qualche riacutizzazione) e il sedimento sempre ugualmente composto, ma molto ridotto in quantità.

Le cose durano presso a poco immutate per altri 20 giorni, dopo dei quali l' infermo si sottrae all'osservazione.

Diagnosi. — Nefrite acuta (tendenza a forma cronica?)

VI. — **Nefriti croniche.**

OSSERV. 68 (marzo 1893). — Contini Francesco di anni 31. Non si rinviene alla anamnesi nulla che possa dare lesione renale. Le febbri malariche datano da 16 mesi, e con qualche intervallo lo hanno perseguitato fino all'epoca dell'osservazione: è stato accolto per due volte nell'ospedale nell'ottobre 1892 e nel gennaio 1893. Rientra nel marzo, ed oltre una terzana tipica si rinviene una albuminuria permanente, moderata, con epitelî e cilindri nelle urine: cuore sinistro leggermente ipertrofico; tono aortico accentuato; affanno, non edemi. La osservazione, i cui appunti sono molto sommari, dura circa un mese. Dopo un altro mese circa vengo a sapere dal medico curante che l' infermo ha preso tutto l'aspetto di un nefritico cronico. Sul principio della degenza all'ospedale si interviene con la chinina.

Diagnosi. — Nefrite cronica parenchimatosa.

OSSERV. 69 (ottobre 1896). — Cardinali Carlo di anni 33. Dall' età di circa 10-12 anni è andato ad abitare in località malarica, ed ebbe subito le febbri che durarono circa 6 mesi. Nell' inverno stette bene. Nell' estate seguente ebbe nuovamente febbri malariche, e, subito dopo cessate, notò edemi agli arti inferiori e alla faccia, sebbene questa si detumefacesse durante il giorno. L' infermo dice che urinava rosso (ma non pare che le urine fossero, come ora, color di lavatura di carne; forse si sarà trattato di urati). In seguito ebbe sempre febbri durante l'estate quasi tutti gli anni. Dice con molta chiarezza che l'estate si sgonfiava sempre, quantunque avesse le febbri: al cominciare dell'autunno apparivano gli edemi che duravano tutto l' inverno. Nell' inverno 1895 ebbe anche una affezione pulmonare con emottisi che si è ripetuta anche in seguito (sembra una bronchite). Negli ultimi due

anni (1895 e 1896) il gonfiore è stato più forte del solito. Sembra che l'urina non sia stata mai scarsa. La milza si ipertrofizzò enormemente fino dalle prime febbri.

Entra all'ospedale anasarcatico, estremamente pallido, affannato, con urine scarse, sanguigne, fortissimamente albuminose; con molti epitelî nel sedimento. Cuore sinistro non ipertrofico; destro dilatato; milza enorme; mai febbre; insomma il quadro di una nefrite acutizzata. Si osserva per circa un mese; migliora coll'uso di latte e di diaforetici; diminuiscono gli edemi e il sangue nelle urine; diminuisce il sedimento, la quantità torna normale (1500 cm^3 in media) e così il peso specifico, ma l'albumina rimane sempre abbondantissima (minimo 5, massimo 11 $^0/_{00}$). Esce migliorato.

Ritorna nel novembre 1897, ad un anno di distanza. Dice che col sopraggiungere della primavera sparirono, secondo il solito, gli edemi, e stette bene durante tutto l'estate non avendo neppure più avuto le solite febbri. Circa 20 giorni prima di entrare nell'ospedale ebbe febbri, e dopo notò il solito gonfiore, affanno, urine sanguigne, insomma tutti i sintomi di una nuova ricaduta. All'esame obiettivo dell'infermo si riscontrano edemi diffusi senza versamenti cavitarî: catarro bronchiale diffuso: dispnea, ambascia, urine scarse, sanguigne altamente albuminose: l'abbondante sedimento è costituito da cilindri epiteliali ed epitelî renali in parte fortemente degenerati in grasso, emazie e leucociti. Sul principio della degenza nell'ospedale l'infermo migliora sensibilmente: diminuiscono gli edemi e l'affanno, e le urine, non più sanguinolenti, si fanno abbondanti, però sempre altamente albuminose. Ma in prosieguo si accentua una progressiva cachessia, tornano intensissimi gli edemi e il catarro bronchiale, e l'infermo muore alla fine del febbraio del 1898 con i sintomi dell'esaurimento generale. Qualche giorno prima della morte si presentano numerose emorragie cutanee.

All'autopsia si riscontrano: versamenti cavitari: ipertrofia e dilatazione del cuore destro: segni di bronchite purulenta diffusa: milza enormemente ingrandita, senza melanosi. I reni si presentano leggermente aumentati di volume, a superficie liscia, di colorito grigio-rossigno. Al microscopio si riscontrano alterazioni croniche interstiziali e parenchimatose: non esiste degenerazione amiloide. Il connettivo è leggermente aumentato: in alcuni glomeruli si ha atrofia e degenerazione ialina. Le alterazioni parenchimatose sono prevalenti nei tubuli contorti in vicinanza delle piramidi: nell'epitelio di questi si ha rigonfiamento torbido con diffusa degenerazione grassa. Si nota inoltre di speciale una evidente dilatazione di molti tubuli contorti, i quali in alcuni punti confluiscono formando piccole cisti. Queste dilatazioni cistiche dei tubuli presentano la parete tappezzata da un epitelio cubico rigonfiato e vacuolizzato. Il contenuto di questi tubuli è fatto da ammassi granulosi che provengono dal disfacimento di cellule epiteliali.

Difficilmente si riesce a stabilire l'inizio della lesione renale; probabilmente questa data dall'esagerarsi dei gonfiori (dapprima solamente cachettici); poichè ammettendo i primi edemi come nefritici, il decorso della lesione renale sarebbe troppo lungo. È importante la circostanza che gli edemi lo assalivano sempre nell'inverno dopo le febbri (fatto constatato anche da me) e la coincidenza dell'ultima ricaduta con un nuovo attacco di febbri. Interessante è anche il reperto istologico dei reni.

Diagnosi. — Nefrite cronica parenchimatosa (con acutizzazioni): tendenza a raggrinzamento secondario.

Osserv. 70 (gennaio 1897). — Franconetti Giovanni, di anni 40 È uno dei malati più bersagliati dalla malaria di tutti quelli istoriati: è stato assalito da febbri quasi da bambino fino ad ora; ha avuto anche il vaiuolo a 15 anni; ed alla età di 20 anni glandole suppurate al collo e una periostite del manubrio dello sterno, con tutta probabilità tubercolari. Queste due malattie sono però troppo antiche per essere incolpate come causa della lesione renale. Più sospetta potrebbe essere una lesione del ginocchio (5 anni addietro) che durò a lungo; fu operato con

resezione più di una volta, della quale per lungo tempo rimasero seni fistolosi con abbondante scolo di pus; ora residuano larghe cicatrici irregolari. Con tutta probabilità si trattò di una artropatia tubercolare. Assicura di essere stato dopo benissimo. Poi ebbe nuovamente febbri malariche.

Riguardo alla malattia presente, anche l'infermo la mette in rapporto con le febbri, che contrasse per l'ultima volta sul settembre 1895, e portò fino a marzo 1896. A luglio è tornato in campagna sempre con milza enorme, ma in buone condizioni di salute. Nell'agosto ebbe nuovamente 3-5 febbri molto gravi, le quali, più leggiere, lo perseguitarono fino a dicembre 1896. Nel novembre, seguitando questo stato di cose, notò per la prima volta edemi alle estremità inferiori che guadagnarono man mano tutto il corpo. Si era esposto, come sempre, per il suo mestiere, a cause reumatizzanti. Con probabilità, per non dire con certezza, la forma dipende dalle febbri malariche, perchè c'è ancora troppa distanza di tempo dalla lesione del ginocchio. La umidità può aver agito come concausa.

La forma e il decorso fanno ravvicinare questo caso alprecedente. Entra all'ospedale con tutti i sintomi di una acutizzazione (anasarca, affanno, urine non scarse, ma fortemente sanguigne, alto contenuto di albumina, abbondante sedimento di emazie, leucociti, cilindri, ed epitelî renali); il cuore sinistro leggermente ipertrofico e tono aortico molto rinforzato. Con adatta cura migliora, la urina aumenta, ne diminuisce il contenuto sanguigno, ma non quello albuminoso Uscito di sua volontà per qualche giorno, torna con tutti i sintomi nuovamente aggravati. Migliorando si accentua una discreta poliuria (2500 cm^3 e più), ma il contenuto albuminoso è sempre sul 5 $^o/_{oo}$. In questo stato vuole uscire (2 mesi e mezzo di osservazione).

Diagnosi. — Nefrite cronica parenchimatosa (con acutizzazioni): tendenza a raggrinzamento secondario: probabile degenerazione amiloide.

Osserv. 71 (dicembre 1894). — Cappelli Luigi, di anni 45. La malaria ha certamente assalito l'infermo, come si rileva dalla sezione della milza (cm 16.5 × 10), la quale però non dimostra melanosi recente. Nella anamnesi esiste il racconto di alcoolismo cronico; null'altro che possa dare, secondo i comuni criteri, lesione renale. Quindi è uno dei casi in cui si rimane in dubbio se la malaria sia una pura coincidenza o sia la causa della nefrite.

Si osserva il malato allo stadio terminale, con urine scarsissime, discretamente albuminose (2 $^o/_{oo}$), con scarso sedimento di cilindri cerei. Anasarcatico, affannato, ecc.

Alla sezione si nota ipertrofia di tutto il cuore e una nefrite cronica (con lesioni parenchimatose ed interstiziali)

Diagnosi. — Nefrite cronica diffusa.

Osserv. 72 (luglio 1897). — Ciammariconi Tommaso, di anni 50. Quantunque abbia sempre vissuto in Sermoneta, assicura formalmente non aver mai avuto febbri. Notò tumore di milza, pallore fino all'agosto 1896, quando ebbe un colpo di corno da un bue al braccio destro (di cui permane cicatrice); durante la cura della ferita ebbe, sentendosi del resto bene, gonfiori alle gambe e al ventre. Da allora il gonfiore non lo ha più lasciato. Manca nell'etiologia qualunque causa apparente di lesione renale (poichè la ferita ebbe il suo corso regolare); per la malaria non c'è che l'esame della milza ingrandita e la provenienza; però l'infermo nega risolutamente aver avuto febbri da malaria: la quale circostanza, come accade talora, può essere sfuggita, e la malaria aver agito sull'infermo in modo latente.

Pare si tratti di forma primitivamente cronica; poichè assicura l'urina non aver mai avuto un colorito sanguigno; nè mai essere stata scarsa (anzi dice che ha notato fino all'epoca dell'osservazione una certa poliuria), e mancano i disturbi gravi di una nefrite acuta. Gli edemi hanno sempre dominato la scena; poi si sono aggiunti dispnea e tosse. Ricoverato all'ospedale di S. Spirito dal 4 al 23 gen-

naio 1897 fu fatta diagnosi di nefrite parenchimatosa, e volle uscire di sua volontà. All'epoca dell'osservazione presente dimostra il quadro caratteristico di una nefrite cronica parenchimatosa (edemi, affanno, cianosi, urine scarse con basso peso specifico, nel sedimento cilindri jalini, leucociti e scarsi epitelî, albumina abbondante 2-4 $^{\circ}/_{oo}$; cuore ipertrofico leggermente a sinistra; tensione arteriosa aumentata); e così con alti e bassi si mantiene fino alla fine dell'osservazione (2 mesi e mezzo). Si usa la cura solita delle nefriti; non chinina.

In questo caso il rapporto tra malaria e nefrite è dubbio.

Diagnosi. — Nefrite cronica parenchimatosa.

Osserv. 73 (novembre 1896). — Reggesi Giovanni, di anni 41. Tra le cause capaci di portare lesioni renali si notano a 10 anni morbillo, a 18 anni un'ulcera che dall'insieme difficilmente si potrebbe giudicare celtica, seguita però per 4 o 5 anni da una energica cura antisifilitica. Circa 15 anni fa ebbe febbri da malaria che gli durarono due mesi. Tutte queste cause non hanno potuto evidentemente agire in modo diretto sulla produzione della nefrite perchè troppo distanti (si tratta di una nefrite cronica e non di raggrinzamento). Tra tutte la più sospetta è la malaria: *a*) perchè l'infermo, che è molto intelligente, dice che dopo le febbri non riacquistò più il suo colorito roseo abituale nè il completo benessere; *b*) perchè per la sua qualità di mercante di campagna ha sempre praticato per la campagna romana fino a questi ultimi tempi; *c*) perchè la milza si mantiene molto ipertrofica. Non è da dimenticare che a causa del suo mestiere fece sempre una vita molto strapazzata, ed ebbe a soffrire per gravi perdite finanziarie, forti patemi di animo.

È una forma netta di nefrite cronica con tendenza al raggrinzamento. La quantità dell'urina è abbondante (mai inferiore ai 1500, spesso toccando i 2500 cm^3) con peso specifico basso (massimo 1012, minimo 1008); quantità di albumina notevole (dall'1 al 5 $^{\circ}/_{oo}$): nel sedimento cilindri jalini e granulosi; epitelî renali scarsi e degenerati in grasso; leucociti ed emazie. Gli edemi e i fenomeni uremici hanno fatto alti e bassi fino all'aggravamento definitivo. L'osservazione dura circa 3 mesi e mezzo. Ipertrofia di cuore.

Si intraprende la cura solita delle nefriti. Ha per un certo tempo (circa 15 giorni) adoperato la mistura Baccelli senza che i sintomi renali peggiorassero, anzi si può dire abbiano migliorato.

Al reperto necroscopico si ha: Nefrite cronica diffusa con tendenza alla forma di raggrinzamento. Al microscopio degenerazione amiloide limitata solo ad alcuni glomeruli.

Nel complesso è uno dei casi innanzi ai quali si rimane in dubbio se la malaria sia stata la causa della nefrite.

Diagnosi. — Nefrite cronica diffusa con tendenza al raggrinzamento renale.

Osserv. 74 (maggio 1896). — Pini Giuseppe, di anni 49. Di sospetto per una lesione renale abbiamo nella anamnesi: 1. Da bambino il vaiuolo, di cui residuano le cicatrici caratteristiche. 2. A 12 anni un esentema che sembra morbillo alla descrizione che ne dà l'infermo. 3. A 20 anni un reumatismo articolare acuto (contratto in campagne militari); dal quale forse è residuata una endocardite mitralico-aortica, che non ha dato sintomi durante la vita: infatti alla sezione non si nota che il saldamento di due valvole aortiche semilunari e un moderato restringimento della mitrale senza insufficienza. È stato poi sempre bene fino alla età di 46 anni. Quindi per la nefrite che non è una forma di raggrinzamento, ma un grosso rene variegato (dimostrato alla autopsia), le prime due cause vanno ragionevolmente escluse. Rimane sospetta la 3ª, quantunque non si possa in questo caso parlare di vero vizio cardiaco.

Quanto alla malaria il racconto è suggestivo; perchè l'infermo contrasse le febbri nel 1894, due anni prima della morte, esponendosi nel contempo anche ad

intemperie, le portò 4 mesi, ed assicura formalmente da quell' epoca esser decaduto nella nutrizione, e non essersi mai più inteso bene. Dopo vario tempo (un anno circa sembra), nel novembre 1895, ebbe una febbre di 3 giorni, pare non malarica, che venne accompagnata da disturbi gastrici nervosi piuttosto gravi (capogiri, cefalee); non potè riprendere il lavoro che dopo 1 mese di convalescenza. In questo intervallo deve essersi cominciato a sviluppare l'echinococco del fegato che si riscontra nell'autopsia, perchè ho notato una tumefazione dura della grandezza di un cedro nell' ipoc ndrio destro. Cominciarono anche gli edemi, i quali andarono tanto aumentando che in aprile lo costrinsero recarsi all'ospedale, dove era edematosa anche la faccia.

Sul decorso non si può dire nulla di speciale, poichè il periodo di osservazione è brevissimo, e l'urina quasi sempre perduta. È il periodo terminale.

All'autopsia si riscontra una nefrite parenchimatosa cronica (grosso rene variegato). Ipertrofia del ventricolo sinistro. Endocardite aortica-mitralica; echinococco del fegato; tumore cronico di milza.

Data la specie della nefrite, e il racconto dell' infermo, la forma di lesione renale può essere con molta verosimiglianza riferita alla malaria. L'echinococco del fegato è senza importanza per la etiologia, potrà avere influito sul decorso.

Diagnosi. — Nefrite cronica parenchimatosa.

VII. — Nefriti cronicissime o raggrinzamenti renali.

OSSERV. 75 (settembre 1894) — Piermani Luigi, di anni 58. Non esistono nella anamnesi cause evidenti che possano dare una lesione renale. Ha sofferto malaria moltissime volte negli anni passati. Nell' estate 1894 ebbe febbri malariche ostinate per le quali una volta fu ricoverato nell'ospedale di S. Spirito (nel settembre), ove rimase 8 giorni, e fu fatta diagnosi di febbre malarica semplicemente. Uscitone guarito, si accorse dopo pochi giorni di edemi premalleolari fugaci; poi l'edema diventò permanente, e guadagnò lo scroto e gli arti inferiori per cui l' infermo dovette ricorrere all'ospedale.

Si presenta discretamente edematoso, con versamenti cavitari non abbondanti; mostra una discreta ateromasia generale con intermittenze cardiache, cuore alquanto ipertrofico; tensione arteriosa aumentata; la milza è grande. Emette urine non scarse, contenenti tracce di albumina a sedimento negativo, tranne qualche cilindro jalino. Col riposo e con eccitanti cardiaci l' infermo migliora con l'aumentare delle urine (fino a 4000 cm^3 a basso peso specifico), contenenti tracce di albumina, neppure costanti. L'osservazione dura 4 mesi.

È uno di quei casi avanti ai quali la etiologia rimane dubbia, poichè la forma fa l' impressione di una nefrite cronicissima arteriosclerotica. Per lo meno però la malaria con i suoi attacchi recenti ha dato l'impulso all'esplicarsi della forma, la quale prima era forse latente.

Diagnosi. — Raggrinzamento renale.

OSSERV. 76 (novembre 1897) — Capobianchi Giuseppe, di anni 74. Nulla nella anamnesi che possa aver dato luogo ad una lesione renale. Dimora da circa 6 anni in località malarica, però assicura non aver avuto mai febbri. Dice che da qualche anno ha notato discreta poliuria, specie nella notte. Ai 15 di settembre 1897 dovè rimanere qualche tempo con i piedi nudi entro una vasca d'acqua. La notte seguente ebbe febbre, e l' indomani fu condotto all'ospedale. Qui furono constatate febbri da malaria, per le quali si amministrò ripetutamente chinina, e si notò una

arteriosclerosi molto diffusa. Io non ebbi occasione di osservare direttamente l'infermo. Quanto alla complicanza renale il medico che lo ebbe in cura mi raccontò in seguito che la forma gli fece l'impressione di una acutizzazione di una nefrite cronicissima; non ebbe mai edemi.

Uscito dopo 24 giorni di degenza, e tornato in campagna stette bene; solo di quando in quando tornava qualche accesso febbrile; uno dei quali, più grave, costrinse l'infermo all'ospedale, ove il 22 di novembre ne intrapresi l'osservazione.

All'esame obbiettivo si nota: deperimento generale accentuato, non edemi, leggera ipertrofia di cuore, tono aortico rinforzato, arteriosclerosi assai diffusa; lieve iperplasia della milza; nelle urine, piuttosto scarse, discreta quantità di sangue: il sedimento formato quasi esclusivamente di emazie e cilindri ematici. Lo stato dell'infermo è piuttosto grave: ha delirio: non febbre. Con adatte cure le condizioni migliorano; l'urina aumenta, e raggiunge la quantità normale, mentre l'albumina ed il sangue sono ridotti a lievi tracce. Qualche accesso febbrile intercorrente è immediatamente troncato con la chinina: sotto la febbre l'ematuria tende a ricomparire. Dalla metà del dicembre fino ad ora la forma ha assunto tutto l'aspetto di una sclerosi renale con urine abbondanti a peso specifico basso, chiare, contenenti pochissima albumina a scarsissimo sedimento. Tensione arteriosa aumentata.

Diagnosi. — Raggrinzamento renale: acutizzazioni sotto gli accessi febbrili.

VII. — Degenerazioni amiloidee dei reni e nefriti amiloidee.

OSSERV. 77 (maggio 1894). — Conti Augusto, di anni 19. Ebbe, nel dicembre 1891, tifo grave. Nell'agosto '92, guarito, ebbe febbri certamente malariche; non si sa quanto durassero, ma pare molto tempo. Un anno dopo cominciò a notare edemi alle estremità inferiori, e sembra che contemporaneamente avesse febbri le quali sono durate fino all'epoca della osservazione. Si presenta fortemente edematoso con disturbi gastro-intestinali piuttosto gravi (vomito ostinato, profusa diarrea), mostra un discreto grado di poliuria (2000 cm.^{3} e più) con abbondante quantità di albumina (3-5 $^0/_{00}$) e scarso sedimento di cilindri jalini e qualche leucocito. Migliora specie negli edemi e nei disturbi digestivi; l'urina torna alla quantità normale, ma contenente sempre moltissima albumina (8 $^0/_{00}$) con l'identico sedimento. La terapia è consistita in mistura BACCELLI, caffeina, ecc.

L'osservazione del malato dura circa un mese.

Diagnosi. — Degenerazione amiloide dei reni.

OSSERV. 78 (aprile 1891). — Agostini Carmine, di anni 27. Ha contratto febbri malariche per 7 anni di seguito nella stagione estiva. Ora ha febbri nettamente quartane (con reperto del sangue positivo). Ha cachessia profonda, diarrea, milza grande e fegato pure alquanto grande, duro. Presenta albuminuria abbastanza forte (1,5-2,5 $^0/_{00}$), fino dal principio dell'osservazione, con sedimento negativo; non edemi; quindi più che una albuminuria da malaria è più giustificato il sospetto di degenerazione amiloide del rene (e di altri organi). L'osservazione è troppo breve per trarne una diagnosi esatta.

Diagnosi. — Degenerazione amiloide dei reni (?)

OSSERV. 79 (marzo 1895). — Massacci Giovanni, di anni 36. Nulla che nella anamnesi possa aver rapporto con una lesione renale, mancando anche gli esantemi della infanzia. Le febbri malariche campeggiano nella anamnesi, avendolo attaccato quasi tutti gli anni nell'estate fino all'epoca presente; però siccome alla autopsia si riscontra anche una tubercolosi pulmonare cronica (in forma bronco-pulmonitica ed

ulcerativa), non si può decidere a quale dei due processi si debba la nefrite complicata da degenerazione amiloide del rene e di altri organi, perchè ci troviamo in presenza di due processi assai proclivi a generare tali lesioni. Certo si può affermare che la malaria non ha influito per la parte minore. La lesione renale deve essere, a mio avviso, recente, poichè l'infermo non accenna affatto a edemi, ecc., insomma a sintomi sospetti; anzi 20 giorni circa prima della mia osservazione, è stato all'ospedale, perchè assalito da febbre e tosse ed è stata fatta diagnosi di *catarro bronchiale cronico* semplicemente (degenza di 12 giorni), ciò che indica che se non altro la lesione renale era latente.

Si segue il malato per 2 mesi circa, durante i quali l'urina è scarsa (mai arriva a 1000 cm.^{3}) con peso specifico relativamente non alto, scarsa quantità di urea, scarso sedimento, nel quale sono contenuti cilindri jalini e cerei, scarsissimi elementi renali, albumina in quantità eccessivamente grande (min. 8 $^0/_{00}$ mass. 20 $^0/_{00}$): ha diarrea acquosa profusa, ed in ultimo la forma si complica con una ulcerazione gravissima dello scroto che mette a nudo ambedue i testicoli.

All'autopsia si nota di importante: degenerazione amiloide dell'ileo e del crasso; bronco-pulmonite tubercolare sclerotica ed ulcerata del lobo superiore. Atrofia del cuore, nefrite parenchimatosa con degenerazione amiloide. Tumore di milza con degenerazione amiloide. Epatite incipiente monolobulare (caratteristica della malaria).

Cura: dieta lattea, caffeina, ecc., ad un certo punto per far cessare un gruppo di febbri ostinate si dà chinina, la quale non ha influenza sulla forma e sulla secrezione urinaria (sì sulla febbre, che cessò).

Diagnosi. — Nefrite amiloidea.

LABORATORIO DELLA CLINICA DERMO-SIFILOPATICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. **ROBERTO CAMPANA**

TERRENI DI CULTURA PREPARATI CON SANGUE.

Studio di tecnica batteriologica del dott. L. BARUCHELLO
aiuto onorario

I.

Si sono intraprese delle prove, per preparare dei terreni di cultura, con sangue fornito di tutti i suoi principî. In questa tecnica abbiamo lavorato per più tempo, allo scopo di trovare un metodo, col quale avere un terreno uniforme e il più che fosse possibile trasparente.

1° TERRENO.

Si pratica un salasso alla giugulare di un cavallo, raccogliendo il sangue in una bottiglia sterilizzata, poi, rapidamente, prima che il sangue si rapprenda, si riempiono provette a metà, e queste vengono tosto messe in un apparecchio simile a quello che serve per la solidificazione del siero, per fare terreni di

cultura per la tubercolosi col 1° metodo di Koch, contenente acqua prima riscaldata alla temperatura di 60°. Questa temperatura si fa poi aumentare lentamente, con cautela, sino a 70° circa, avendo cura di non andare oltre a 75°.

Durante l'immersione nell'acqua alla detta temperatura, le provette vengono agitate continuamente, con un movimento quasi insensibile.

Il terreno, così preparato, veniva sterilizzato con sterilizzazioni frazionate a 60° - 65° e poi adoperato.

Esso era rosso–nerastro, uniforme, non trasparente.

2° TERRENO.

Come col metodo precedente, pratichiamo un salasso ad un cavallo, raccogliendo il sangue in un vaso sterilizzato.

Il sangue viene versato, colla maggiore rapidità possibile, nelle provette, fino a metà, e, queste, poste immediatamente nell'apparecchio solito, previamente riscaldato alla temperatura di 50°, vi si lasciano per un'ora. Il calore dai 39° ai 55° affretta la coagulazione del sangue (HEWSON), quindi non si ha la solidificazione delle albumine per mezzo del calore, come nel primo processo, ma una coagulazione fisiologica precipitata, in modo che parte del siero e parte dei corpuscoli restano compresi fra le maglie del coagulo, che risulta di albumina coagulata e corpuscoli ematici. Si pratica poi la sterilizzazione discontinua a 50°.

Si ottiene un terreno meno opaco, di un rosso non troppo carico, poichè il sangue non ha assunto il colore di lacca: morbido per il siero allo stato liquido che contiene.

Crediamo bene di gettare, prima di eseguire l'ultima sterilizzazione, quella certa quantità di siero che rimane sulla superficie del coagulo e successivamente si raccoglie in fondo alle provette.

3° TERRENO.

Agar–agar	grammi	6
Acqua distillata	»	250

Detto materiale si fa liquefare nella stufa di Koch, si filtra e si neutralizza, come per la preparazione dei terreni di agar comune. Convenientemente sterilizzato e riscaldato fino ad essere perfettamente liquido, si mette in un matraccio e si lascia raffreddare fino a 50°. Allora si pratica un salasso ad un cavallo e si fa cadere il sangue nel matraccio stesso contenente l'agar, agitando la miscela rapidamente, portandovi tanto sangue, finchè la quantità di esso aggiunta sia uguale a quella dell'agar fluidificato.

Si versa il miscuglio nelle provette e si lascia solidificare con superficie obliqua. Si pratica di nuovo la sterilizzazione discontinua a 55°–60°.

Con questo metodo l'acqua separa l'emoglobina dai corpuscoli rossi e si presenta disciolta uniformemente nel terreno. Il terreno non ha la consistenza di un terreno di sangue per coagulazione, ma come di un comune terreno in cui si unisce agar.

Reazione di questi terreni. — Risultano di reazione lievemente alcalina, essendo tutti sieri di cavallo.

Esame microscopico di questi terreni. — All'osservazione microscopica si presentano degli ammassi amorfi. Per la sterilizzazione col calore avviene la deformazione o il disfacimento dei corpuscoli rossi: principalmente in quelli nei quali è avvenuta la separazione dell'emoglobina, discioltasi in parte. La disgre-

gazione meccanica del corpuscolo medesimo fa vedere residui di emoglobina e di emocristallina riuniti in masse amorfe.

Si può presumere che si abbiano in questo stato ancora tutti i principî chimici del sangue, quantunque non più conservata la morfologia di questo tessuto e quantunque con coagulazione delle albumine, fenomeno non certo indifferente nel valutarsi la resistenza di una sostanza albuminoide all'azione di un qualche agente. Infatti la reazione di questi terreni di cultura si mantiene quale l'avevamo constatata nel momento della confezione: cioè alcalina lievemente nel sangue del cavallo.

*
* *

Con queste tre specie di substrati nutritivi abbiamo praticato numerose culture di vari microrganismi:

B. piocianeo – *B. della difterite* – *Acorion* – *Oydium lactis* – *Sarcina lutea* – *B. delle patate* – *Stafilococco piogeno albo*, *aureo*, *citreo* – *B. del latte bleu* – *B. subtilis*, ecc.

Messi nella stufa a 37° i microrganismi patogeni, gli altri o nella stufa o alla temperatura dell'ambiente, si sono tutti sviluppati. In generale le colonie assumono una tinta più o meno rosso-fosca, analoga a quella del terreno sul quale si sono prodotte; però varie specie di microrganismi, che trovano in questi terreni forse condizioni più favorevoli, riescono a dare alle colonie rigogliose un colore diverso. Con un po' d'esercizio, si impara a distinguere le particolarità delle colonie e le modalità di sviluppo delle singole specie bacteriche.

Oltre che svilupparsi, i microrganismi su questi terreni si mantengono bene in vita. Da colture preparate due mesi prima, abbiamo preso il materiale per riprodurle in brodo ed in agar e tutte si sono benissimo sviluppate.

*
* *

Modalità di sviluppo di alcuni microrganismi su questi terreni. — Per questo studio ci siamo serviti del terreno preparato col processo n. 1, che giudichiamo essere il migliore e di non difficile tecnica, quando si abbia cura di evitare, durante l'operazione, che la parte solida del sangue si separi dal siero precipitando nel fondo della provetta, e il formarsi, quindi, di un terreno costituito di due diversi strati sovrapposti, il siero ed il coagulo.

Questo inconveniente si evita agendo rapidamente, in modo che non avvenga la coagulazione del sangue mentre lo si versa nelle provette, o prima; mettendo queste subito nell'apparecchio ad una temperatura capace di far coagulare il siero del sangue (68–70 gradi); agitando le provette, mentre si trovano nell'apparecchio, con movimenti lievi e rapidi, come si pratica nella preparazione del classico terreno di siero di sangue, per la coltura del bacillo tubercolare.

Il giorno 12 luglio 1896, abbiamo fatto un salasso ad un cavallo sano. Raccolto il sangue, si sono preparate molte provette nel modo indicato, sterilizzate col metodo discontinuo e usate il giorno 15 per la cultura dei seguenti microrganismi, quindi messe nel termostato a 37°.

Ecco le osservazioni giornaliere sullo sviluppo dei microrganismi su tale terreno:

CULTURE FATTE	OSSERVAZIONI FATTE			
il 15 luglio 1896	il 16 luglio 1896	il 17 luglio 1896	il 18 luglio 1896	il 21 luglio 1896
Stafilococcus piog. aureus.	Colonie puntiformi biancastre lungo il decorso dell'innesto	Le colonie vanno assumendo un colorito tendente al giallo.	Si fa più accentuato il colorito giallo.	Sono bellissime le colonie puntiformi giallo-dorate, che spiccano rilevate sul fondo scuro del terreno di coltura.
Bacillo piocianeo . .	Sul decorso dell' ago di platino si osserva una serie non interrotta di colonie grigio-scure puntiformi.	La stria di colonie è più evidente: la loro tinta è grigio-scura tendente al bluastro.	La tinta bluastra dello strato di terreno di coltura sottostante alle colonie è più evidente.	Il colore bluastro è sempre limitato al tratto occupato dalle colonie, il terreno circostante non ha modificato il suo colorito nerastro.
Bacillo della difterite	Sviluppo ancora non apprezzabile.	Lungo il decorso dell' ago, serie di colonie puntiformi, rugiadiformi, isolate, che spiccano sulla superficie del terreno perchè di colorito più chiaro.	Le colonie puntiformi sono molto aumentate di numero	Le colonie sono ancora alquanto aumentate di numero. Alcune confluiscono.
Bacillo prodigioso .	Numerosissime colonie puntiformi, rilevate sulla superficie, del medesimo colore del terreno di cultura.	Le colonie rotonde puntiformi sono in maggior numero, il loro colorito si è fatto alquanto più chiaro.	Le colonie hanno invaso due terzi della superficie; sono vicinissime tra loro ma non confluiscono, spiccano per il loro colore grigio-chiaro sul terreno di cultura nerastro	Non si può rilevare la formazione del caratteristico pigmento.
Aspergillus niger. .	Si osservano diverse rilevatezze, che pel terreno oscuro in cui si trovano, appaiono nere.	Le rilevatezze, come noduli, si sono aumentate; hanno aspetto come se ricoperte di fuliggine.	Quasi tutta la superficie dell'agar è ricoperta di colonie rilevate a forma di noduli fuligginosi, più nere del terreno di coltura.	La coltura sembra come se ricoperta di fuliggine.
Bacillus subtilis . .	Serie di colonie confluenti, grigiastre, lungo il decorso dell' ago, rilevate, di aspetto alquanto rugoso e con tendenza ad allargarsi	Le colonie in serie continuate si sono allargate.	La vegetazione delle colonie ha invaso tutta la superficie a becco di clarino, che è ricoperta come da un intonaco ruvido, rugoso, del colore nerastro del terreno di cultura	
Aspergillus stolonatus.	Rilevatezze nodulari irregolari, lungo il decorso dell'ago.	Le rilevatezze sono aumentate di numero e di volume. Il colore è presso a poco quello del terreno di cultura.	Il colorito delle rilevatezze nodulari è grigiastro, più chiaro nel centro.	Estendendosi la vegetazione, la coltura ha assunto l'aspetto come di un intonaco grigiastro, che copre tutta la superficie
Sarcina lutea . . .	Le colonie si presentano come un intonaco giallastro sulla linea dell' innesto.	L'intonaco di colorito giallo zolfo si è fatto più notevole di spessore e si è allargato in modo non uniforme come in serie di grandi colonie rotondeggianti.	Le colonie rotondeggianti hanno i margini elegantemente frastagliati. Un gruppo di colonie ha l'aspetto di una foglia di trifoglio.	Le colonie, di un bel giallo zolfo, sono più tenui al centro, più spesse alla periferia, sulla quale si notano delle piccole rilevatezze.
Bacillo delle patate.	Colonie rotondeggianti con intorno un leggiero intonoco grigiastro.	La cultura è tutta un intonaco grigiastro, spesso, diffuso a quasi tutta la superficie del terreno, increspato alla superficie.	L'intonaco si è fatto grigio giallastro, di spessore considerevole.	L'aspetto dello strato grigio giallastro è umido, alquanto rugoso e ben rilevato sulla superficie del terreno di cultura.

II.

I terreni, dei quali abbiamo parlato finora, se si possono dire costituiti dai principî chimici del sangue, non ne conservano la morfologia.

Abbiamo creduto interessante di studiare altri terreni, dei quali facesse parte il sangue mantenuto con tutti i suoi elementi istologici.

4° TERRENO.

È quello usato da Pfeiffer per la cultura del bacillo dell'influenza.

Si pratica cioè un salasso, incidendo i vasi in un'ala di piccione, o sull'orecchio di un coniglio, previa la disinfezione della parte con acqua, sapone, alcool, etere. Con una larga ansa di platino, sollecitamente, si prende il sangue, che sgorga dalla vena e, per strisciamento, si spalma sulla superficie d'un terreno nutritivo con peptone, agar neutralizzato e fatto solidificare, a becco di clarino, in provette. Queste, per 24-48 ore, si lasciano alla temperatura dell'ambiente, poi, per altre 24 ore, si mettono nel termostato a 37°, allo scopo di facilitare lo sviluppo dei germi che accidentalmente possono averle inquinate. Si gettano le provette infette, le altre si possono conservare e usare.

5° TERRENO.

È come il precedente, ma, invece di servirsi dell'agar in provette, si adopera l'agar steso a piatto e solidificato nelle capsule di Petri, il tutto convenientemente sterilizzato.

Su questo agar, sempre agendo il più che sia possibile in modo asettico, si fa cadere dalla vena, largamente incisa, dell'ala di un piccione, o dalla giugulare del cavallo, il sangue, fino a ricoprire tutta la superficie di agar con uno straterello ben distribuito di sangue.

E' difficile evitare l'inquinamento, che però potrà essere solo di qualche colonia, se si sono usate le necessarie precauzioni: e perciò, questo mezzo nutritivo veniva usato subito, appena preparato, in modo che se accidentalmente era caduto qualche germe, questo non potesse avere influenza sullo sviluppo dei microrganismi, di rapido sviluppo, che venivano coltivati.

Volendo agire con maggiore esattezza, si mettevano le capsule preparate col sangue nel termostato a 37° per 48 ore, quindi si gittavano quelle che presentavano una qualche infezione, e si praticavano le culture sulle rimanenti rimaste sterili.

Reazione di questi terreni. — È da notare che, esaminando accuratamente con reattivi questi terreni, essi danno, alla superficie, reazione leggermente alcalina e negli strati intermedi reazione leggerissimamente alcalina, quasi neutra.

Esame microscopico di questi terreni. — Trovandosi il sangue in piccolo strato sulla superficie dell'agar-agar, si ha un terreno misto, nel quale in minore quantità sono rappresentati i principî del sangue e in maggiore quantità sono rappresentati quelli di un altro mezzo nutritivo.

Essendo preparati, senza la sterilizzazione col calore, gli elementi morfologici del sangue, si conservano bene stesi sull'agar.

Nei primi quattro giorni non subiscono apprezzabili alterazioni di forma. Verso il quinto , o sesto giorno, i globuli rossi hanno perduto in gran parte l'emoglobina, si impiccioliscono, diventano a superficie irregolare e così si mantengono per molto tempo. I globuli bianchi assumono una forma stellata, e in tal modo rimangono.

* * *

Abbiamo voluto studiare che cosa avvenga dei globuli del sangue steso sopra l'agar, quando su di essi si coltivano dei microrganismi e come si comportino i microrganismi, costretti a svilupparsi sui corpuscoli del sangue.

Si adoperarono i seguenti microrganismi, dei quali sappiamo che uno ha la proprietà di attaccare il terreno su cui vive fluidificandolo, un altro no.

Bacillo della difterite (non fluidificante).

Bacillo piocianeo (fluidificante).

Esperienze col terreno n. 4. — Su questo terreno si sono fatte numerose culture dei suddetti microrganismi. Per confronto, si facevano le stesse culture su agar-agar semplice, e al medesimo scopo, si mettevano pure nel termostato provette collo stesso terreno di sangue non coltivato.

Osservazioni eseguite il giorno dopo:

Si pratica l'esame microscopico delle colonie sviluppate sopra lo strato di sangue.

Terreno con culture di *B. piocianeo:*

Prendendo un po' di terreno tutt'appresso e al disotto della cultura, si vedono pochissimi globuli rossi, a gruppi, in mezzo a masse granulose amorfe, che appaiono come residui di corpuscoli rossi, di colore rugginoso, fra le quali, sparsi, si osserva un numero abbastanza notevole di globuli bianchi.

Colonie di *B. della difterite:*

I globuli rossi del sangue vicino alle colonie, qui appaiono più deformati e impiccioliti; i globuli bianchi ancora conservati.

Le provette di confronto con blut-agar non coltivato presentano i globuli del sangue ben conservati. Le culture dei predetti microrganismi, fatte su terreni con agar semplice, si sono sviluppate bene, e senza impurità.

Osservazioni fatte il secondo giorno:

Colonie di *B. piocianeo:*

Il sangue compreso nelle colonie e sotto di esse non è più che un detrito granuloso.

Colonie di *B. della difterite:*

I globuli rossi sono ridotti ad ammassi granulosi: si osservano solo pochi globuli bianchi.

Osservazioni fatte il terzo giorno:

Il sangue nelle colonie e sotto di esse, tanto nelle culture di *piocianeo* che di *difterite*, è ridotto a massa granulosa, senza traccia di elementi morfologici.

Abbiamo notato che mentre nelle provette con solo agar-agar fatte per confronto il *B.* piocianeo dava presto una bella colorazione caratteristica, nelle provette con sangue la colorazione rimaneva più sbiadita: così le colonie di difterite sembrava che si sviluppassero meno intensamente sulla superficie ricoperta di sangue, che sulla superficie scoperta dell'agar, fatti da attribuirsi forse alla alcalinità del terreno di cultura di sangue.

Esperienze col terreno n. 5. — Questo offre una maggiore comodità di studio. Per la disposizione a piatto nelle capsule, essendo tutta la superficie dell'agar uniformemente ricoperta di sangue, è più facile osservare lo stato del sangue, sotto ed intorno alle colonie, e seguire lo sviluppo del microrganismo e le alterazioni che induce nel detto terreno.

Preparate le piatte di agar, con sangue di piccione, ne furono infettate alcune con *B. piocianeo*, altre con *B. della difterite* e altre tenute senza culture, per confronto, e messe al termostato.

Altre piatte di agar furono preparate con sangue di cavallo e inoculate come le precedenti.

Osservazioni fatte il giorno dopo:

Colonie di *B. piocianeo:*

I globuli rossi sono impiccioliti e deformati.

Colonie di *B. della difterite:*

Vi sono globuli rossi impiccioliti e deformati, ma se ne vedono ancora moltissimi di aspetto normale.

Osservazioni fatte il secondo giorno:

Colonie di *B. piocianeo:*

In una larga colonia, ove lo sviluppo dei microrganismi è avvenuto rapidamente, non si vedono più che masse granulose. In un' altra colonia, dove si può riconoscere, dalla minore opacità, meno intenso lo sviluppo, i corpuscoli sono in gran parte ridotti in detrito, ma se ne vedono alcuni integri, benchè deformati. Sono abbastanza bene conservati i corpuscoli bianchi.

Colonie di *B. della difterite:*

Pochi corpuscoli rossi deformati, molti ancora ben conservati, altri ridotti in detrito. I corpuscoli bianchi, integri.

Osservazioni fatte il terzo giorno:

Gli elementi del sangue, nelle colonie, sono ridotti a masse granulose tanto nelle culture del *B. piocianeo*, che in quelle del *B. della difterite.*

La distruzione dei corpuscoli rossi sotto la colonia, cioè nella parte più profonda dello straterello di sangue, avviene rapidamente, perchè i bacilli invadono presto tutto lo spessore del leggero strato fino all'agar, che poi intaccano pure profondamente.

Ad un millimetro circa dalla periferia della colonia, si osservano i corpuscoli rossi più o meno deformati, a seconda dell'età della colonia: a maggiore distanza si trovano normali, cioè simili a quelle delle piatte di confronto. Il *B. piocianeo* deforma i corpuscoli rossi per un' area più larga, attorno alla colonia, del *B. difterico.*

Il detritus degli elementi ridotti a masse granulari è più uguale, più uniforme, più fine, quello formato dal *B. della difterite;* meno regolare, più grossolano quello formato dal *B. piocianeo.*

*
* *

Sovra un vetrino coprioggetti si mette una goccia di sangue di piccione che si diluisce con un po' di soluzione di cloruro sodico al 0.75 °/₀ filtrata e sterilizzata.

Su questa goccia così preparata si coltiva *il B. piocianeo*, preso colla punta d'un ago di platino, da una coltura recente in brodo.

Si rovescia quindi il vetrino sul portaoggetti incavato, al quale si fa aderire per mezzo di un po' di vaselina, stesa sui margini della piccola cella.

Di questi preparati se ne fanno diversi, operando sempre coll' asepsi più diligente.

I preparati vengono posti entro a capsule di Petri, le quali prima furono internamente tappezzate da carta da filtro, che viene imbevuta con acqua distillata. In questo ambiente umido racchiusi, i preparati vengono messi nel termostato a 37°.

Esame microscopico praticato 24 ore dopo. — I microrganismi si vedono sviluppati rigogliosamente attorno ai corpuscoli. Parte dei corpuscoli rossi sono ridotti a granuli, parte si vedono conservati in mezzo ai bacilli, ma impiccioliti, fino ad un terzo del volume normale ed hanno assunto una forma rotondeggiante. In molti è ancora visibile il protoplasma diminuito, che contorna come una piccola e sottile capsula il nucleo, in altri il globulo è ridotto al solo nucleo rotondo o alquanto deformato. Molti corpuscoli bianchi sono conservati.

Collo stesso metodo si preparano gocce pendenti, nelle quali si inoculano *B. della difterite,* presi con ansa di platino, da una cultura pura e fresca su agar.

Esame microscopico praticato il giorno dopo. — I corpuscoli rossi hanno abbastanza conservato la loro forma ed il loro volume. I microrganismi sono abbondantemente sviluppati nel plasma, alcuni isolatamente, o a gruppi, invadono il protoplasma dei globuli rossi. Qualche bacillo si può vedere immerso nel protoplasma, altri sembra abbiano eroso la periferia, sbocconcellando il globulo in detritus granuloso.

Globuli rossi nucleati. — Nelle culture fatte con sangue a globuli rossi nucleati, si vede che i nuclei oppongono al *B. piocianeo* una maggiore resistenza. Spesso il protoplasma è già distrutto e il nucleo è ancora intatto. Più tardi anche questo cede all'invasione, perde gradatamente la proprietà di assumere intensamente i colori basici dell'anilina e si presenta alla colorazione sempre più sbiadito, si deforma, finchè di esso non resta che un punto irregolare, più oscuro, o nulla.

Conclusione.

Le nostre ricerche dimostrano che è possibile preparare vari terreni di cultura, con sangue costituito da tutti i suoi principî chimici e morfologici.

Questi terreni, in tal modo ottenuti, possono avere importanza in alcune ricerche, nelle quali sia necessario che il terreno abbia non solo la costituzione del plasma, ma conservi anche la complessa costituzione chimica dei corpuscoli rossi e dei leucociti, che sono veramente la nota caratteristica degli umori dell'organismo. Che terreni di sangue completo possano riuscire di grande utilità, lo ha già dimostrato Pfeiffer, che si è giovato di uno di essi, per coltivare il bacillo dell' influenza.

Eseguendo colture con vari microrganismi su tali terreni, abbiamo visto che non solo si sviluppano bene, ma vi si mantengono per lungo tempo in vita.

Prendendo poi come tipo dei microrganismi fluidificanti e dei non fluidificanti il bacillo della difterite ed il bacillo piocianeo, li abbiamo fatti agire direttamente sui globuli del sangue ridotti a terreno di cultura e abbiamo seguito il loro modo diverso di comportarsi.

Il bacillo piocianeo ha sugli elementi del sangue un'azione più rapida che il bacillo della difterite, facendo subire a detti corpuscoli la caduta in detritus, mercè una specie di fermentazione; il bacillo della difterite agisce sui corpuscoli meno coi propri prodotti di ricambio materiale e più meccanicamente.

I globuli bianchi resistono nei terreni di cultura all'azione dei microrganismi più dei globuli rossi; ed i nuclei dei corpuscoli rossi nucleati più del protoplasma.

V.

CASUISTICA DELLA SPLENOMEGALIA CON CIRROSI EPATICA.

Osservazioni del dott. G. FINZI

Nel numero 5 del *Policlinico*, in una memoria del prof. Guido Banti: « *Nuovi studi sulla splenomegalia con cirrosi epatica* », leggo che questi ritiene il caso da me pubblicato nel 1897 sulla *Riforma medica* (vol. I, nn. 28 e 29) si riferisca « *a una cirrosi alcoolica comune del fegato sviluppatasi in un individuo malarico* », soggiungendo che « *le pregresse febbri intermittenti, le abitudini alcooliche, il rapido decorso della malattia, i forti disturbi digestivi, i versamenti pleurali, l'aspetto della milza bernoccoluta alla superficie* », gli sembrano fatti poco conciliabili colla malattia da lui descritta.

A parte che non si può affatto definire come di *cirrosi alcoolica comune* la forma di cirrosi flaccida, rinvenuta nel mio caso, io tengo a dichiarare che la *splenomegalia* nel mio infermo fu osservata *primariamente* e proprio fin dall'inverno 1895, mentre i segni della *cirrosi epatica* si manifestarono *successivamente*, e proprio soltanto alla fine del giugno 1896.

D'altra parte io non saprei attribuire alle *febbri intermittenti pregresse* nel 1889 lo sviluppo di una splenomegalia, avveratasi soltanto nel 1895, e ripeto qui le considerazioni già da me addotte nel mio lavoro, che malgrado fosse pregressa la malaria, di cui è innegabile l'azione degradante sull'organismo, non vi è ragione di attribuire ad essa le alterazioni che conseguirono, chè anzi nessun periodo regolare si rivelò nella febbre osservata durante la degenza dell'infermo in ospedale, negativa riuscì sempre la ricerca dei plasmodî, inefficace la cura antimalarica, di più *non si riscontrarono all'autopsia nella milza e nel fegato le alterazioni caratteristiche della malaria*.

I « *forti disturbi digestivi* », che si riducono poi a inappetenza, gonfiore molesto dello stomaco dopo i pasti e digestione difficile, furono notati solo all'ingresso del mio malato in ospedale, quando già si può considerare egli toccasse al *periodo intermedio* del male di Banti, del qual male nella evoluzione sintomatica si manifestarono, sebbene molto abbreviati, i tre periodi dal Banti stesso descritti:

1. il *preascitico* (splenomegalia, anemia), di cui si ebbe chiaro sentore nel 1895;
2. l'*intermedio* della primavera del 1896;
3. infine l'*ascitico* (cirrosi epatica, urine scarse, urobiliniche), che si svolse dopo l'accoglimento dell'infermo in ospedale.

Il *pregresso abuso di alcool* (che difficilmente potrà essere escluso da tutti quanti i casi di male di Banti, i versamenti pleurici sviluppatisi nell'ultimo periodo della malattia, *l'aspetto della milza a bernoccoli* superficiali, cioè poco rilevanti (mentre liscio è descritto nei casi di mal di Banti), non mi paiono motivi sufficienti, perchè io abbia a definire il mio caso altrimenti da quello che apparve di fatto, vale a dire di « *splenomegalia primitiva con epatite interstiziale flaccida secondaria* ».

Pertanto l'unica ragione, su cui si potrebbe appoggiare il prof. Banti per escludere il mio caso dal quadro morboso che egli ha designato, resta la *rapidità del decorso*, che nel mio malato si estese solo dall'inverno 1895 al 18 agosto 1896.

Ma, se fu ammessa nella durata del primo stadio una latitudine tale da poter esso variare da *uno a dieci anni*, oh perchè non potrebbe esso durare anche meno? In quante forme morbose non si osserva egli una durata variabilissima! O che forse il cancro dei vari organi, la cirrosi epatica, la leucemia e molte altre forme cessano di essere quello che sono, quando presentano un decorso eccezionalmente rapido?

Io ritengo si possa il mio caso definire « *splenomegalia primitiva seguita da cirrosi flaccida del fegato* ».

VI.

DUE PAROLE DI RISPOSTA

alle osservazioni del dott. G. FINZI

Mi dispiace di non potere, nemmeno dopo le osservazioni sopra riferite del dottor Finzi, cambiare giudizio riguardo al caso da esso pubblicato; non posso farlo per ragioni riguardanti l'*etiologia*, la *sintomatologia*, il *reperto anatomo-patologico* del caso in questione.

Il malato del dott. Finzi (1) era un *alcoolista*, e su ciò l'egregio collega non solleva obiezioni: era anche un *malarico*, perchè nel 1889 aveva avute le febbri intermittenti « *che più volte recidivarono* » e perchè aveva continuato ad abitare in luoghi non immuni da malaria. Come può il dott. Finzi negare che a questa infezione non fosse dovuta la splenomegalia? L'ingrandimento della milza fu scoperto nel 1895 (loc. cit. pag. 262), ma in questo anno *già esisteva*, e nessun dato apparisce nella storia che ci permetta di escludere che *già esistesse da molto tempo*. Poichè non posso nemmeno supporre che il dott. Finzi interpetri i dolori sofferti dall'infermo nell'ipocondrio sinistro durante l'inverno 1895 come l'indizio dell'incipiente splenomegalia. Quei dolori erano senza dubbio dovuti ad attacchi di perisplenite, di cui nell'autopsia sono descritti i segni evidentissimi: i fatti flogistici si svolsero senza dubbio in un organo già ingrandito, ed infatti fino d'allora un medico « *ebbe a rilevare tumore splenico* ». Come può il dott. Finzi eliminare il sospetto che in un individuo malarico e abitante in luoghi malarici la splenomegalia non fosse l'effetto di una cachessia malarica? La esclude forse perchè non trovò nel sangue i plasmodî? Ma è ben noto che essi mancano

(1) V. la storia clinica già pubblicata nella Rif. Med. 1897, vol. I, n. 22 e 23.

nella cachessia. La esclude perchè nella milza « *non trovò le alterazioni caratteristiche della malaria?* » Ma a tale proposito mi permetto osservare che la forte perisplenite e la presenza di trabecole connettivali percorrenti il parenchima splenico, mentre sono alterazioni non insolite (specialmente la seconda) nella splenomegalia con cirrosi epatica, si accordano invece in modo mirabile con quanto si osserva nelle cachessie malariche. E mi permetto anche di osservare che la mancanza di melanina non vale, come il dott. Finzi suppone (loc. cit., pag. 274), ad escludere la cachessia malarica, imperocchè è anzi ben noto che in questa cachessia non si trova più il pigmento malarico negli organi (1).

Senza dubbio l'aver trovato la milza bernoccolata anzichè liscia non sarebbe un fatto il quale, se unico, valesse a infirmare la diagnosi di splenomegalia con cirrosi epatica, ma unito agli altri acquista anche esso valore. E soprattutto l'acquista quando si ponga in confronto con l'esame istologico dell'organo, che è così riferito: « iperplasia degli elementi splenici, poco riconoscibili i follicoli malpighiani e gittate di « tessuto cellulo-fibroso attraversanti la polpa splenica ». I dettagli non sono davvero molti, ma pur bastano per escludere la malattia da me descritta, nella quale i follicoli malpigliani sono *ben riconoscibili* ed alterati in modo speciale; nella quale gli elementi splenici, anzichè in *iperplasia*, sono *diminuiti di numero;* nella quale mancano quelle *gittate di tessuto fibroso*, che l'autore ricorda.

Nemmeno alla brevità del decorso del periodo anemico, nè all'esistenza della pleurite emorragica accorderei troppa importanza, se tali fatti si fossero verificati in un caso per gli altri lati inattaccabile; m' ispirano invece una diffidenza, che io credo legittima, vedendoli in un caso che per altri fatti solleva dubbi serissimi. Poichè fatti simili non vennero mai sino ad ora osservati in casi sicuri di splenomegalia con cirrosi epatica, mentre il primo è abituale nelle cirrosi alcooliche del fegato ed il secondo è pure non raro in queste stesse cirrosi. Tali considerazioni non avranno davvero valore, quando si pensi che l'infermo era stato un *alcoolista?*

In conclusione nel caso del dott. Finzi io noto:

1. quanto all'*etiologia*, due circostanze, delle quali l'una, la *malaria*, può spiegare la splenomegalia; l'altra, l'*alcoolismo*, può spiegare la cirrosi epatica;

2. quanto alla *sintomatologia*, un complesso di fatti mai osservati in casi di splenomegalia con cirrosi epatica e invece abituali o non rari nella cirrosi alcoolica del fegato;

3. quanto al *reperto anatomo-patologico*, uno stato macroscopico della milza finora mai osservato, ed alterazioni istologiche affatto opposte a quelle che io ho descritto e che tutti finora hanno confermato.

Dunque il caso del dott. Finzi o è *un esempio ordinario di cirrosi alcoolica del fegato in individuo affetto da cachessia malarica*, o è *un esempio straordinarissimo di splenomegalia con cirrosi epatica.* Me lo perdoni il dott. Finzi, ma tra le due ipotesi io non esito un momento ad abbracciare la prima. G. Banti.

(1) Rho, *La malaria secondo i più recenti studi*, 1896.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° luglio 1898. Vol. V-M (Fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA PEDIATRICA DI FIRENZE

diretta dal prof. **G. Mya**

Azione della tossina difterica sul sistema nervoso

CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELLA PARALISI DIFTERICA

[616.931]

pei dottori **EZIO LUISADA** e **DANTE PACCHIONI**

La clinica insegna che se vi è una malattia infettiva la quale sia seguita molto frequentemente da paralisi, essa è la difterite. Orbene, la paralisi difterica rappresenta ancor oggi uno dei temi più discussi e più incerti della patologia, per quanto numerosi studi a proposito di essa si siano fatti. E noi prima di trattare delle nostre ricerche sperimentali sentiamo il bisogno di esporre succintamente la storia della paralisi difterica, onde vedere quali fasi abbia attraversato il concetto anatomo-patologico e patogenetico di essa, e quale oggigiorno sia l'idea generalmente accettata dai vari autori.

Pare che la paralisi difterica fosse conosciuta fino dai tempi di IPPOCRATE e di CELIO AURELIANO, però in modo assai vago ed incerto. Cognizioni più nette ne ebbero NICOLA LEPOIS (1580), MARCO AURELIO SEVERINO (1641), il GHIRI e lo SCOTTI (1749); ma i primi che in modo molto completo ne tratteggiarono le varie forme cliniche furono il BRETONNEAU (1) e il MAINGAULT (2).

Appena che nella patologia medica entrò questo nuovo tema della paralisi

difterica, sorsero discussioni, varie vedute, varie teorie; e ancora oggi, come abbiamo detto, i pareri dei vari autori non sono per nulla concordi.

Da prima si ritenne da molti (Zenker, Hayem, Liouville), per spiegare la patogenesi della paralisi difterica, che per la propagazione della flogosi dalla mucosa del velopendolo e della faringe agli strati muscolari sottostanti, venissero colpite anche le estremità nervose sottogiacenti. Ma considerando che in certe angine non difteriche, dove si era accesa una flogosi intensa, non si aveva avuta paralisi, ben presto si comprese che la difterite doveva avere una importanza speciale, capitale nella genesi dei fatti paralitici. L'unico che si discostò da questa veduta fu il Gubler, il quale ritenne che la maggior parte dei fatti paralitici fosse di natura astenica; teoria insostenibile per ragioni ovvie a comprendersi. Stabilito che la difterite doveva essere la causa reale della paralisi, l'attenzione si rivolse alle ricerche anatomo-patologiche per vedere quale parte del sistema nervoso fosse quella colpita. Charcot e Vulpian [3] furono i primi ad intraprendere queste ricerche, e nei nervi palatini di una donna morta di difterite con paralisi del palato molle, trovarono degenerazione granulo-grassa di alcune fibre nervose, con numerose granulazioni adipose, sia entro i tubi mielinici, sia sotto il nevrilemma. In questo modo pareva accertato che la paralisi difterica dipendesse da una nevrite.

Confermarono il reperto di Charcot e Vulpian le ricerche di Weber [4] e di Lorain e Lepine [5]. Anche il Leyden [6] appoggiò l'idea della nevrite, ed anzi, avendo riscontrate anche delle lesioni nel midollo, ritenne che si trattasse di una nevrite migrante che invadendo i nervi di tratto in tratto risalisse su verso i centri. Più tardi Roger e Damaschino in 4 casi trovarono lesioni dei nervi e delle radici anteriori. Intanto nuove ricerche venivano ad infirmare le vedute di Charcot. Il Bühl [7] trovò dei piccoli stravasi nel cervello, e un ingrossamento delle radici anteriori e posteriori e dei gangli spinali per una infiltrazione delle guaine nervose e del tessuto connettivo per parte di corpi nucleolari, che egli ritenne caratteristici della difterite; i nervi ed il midollo spinale erano sani. Oertel [8] trovò emorragie nella dura madre cranica e spinale, e alterazioni in corrispondenza dei corni anteriori, rappresentate da una infiltrazione cellulare che si spingeva nelle radici e nei primi tratti dei nervi. Pierret [9], Barth e Déjerine [10] riscontrarono placche di meningite e perinevrite; e Vulpian [11] stesso, in due casi, trovò alterazioni nette del corno anteriore nella regione dorsale e cervicale. Ma il lavoro più importante, che apportò una vera rivoluzione nel campo della paralisi difterica, fu, senza dubbio, quello di Déjerine [12], che in cinque casi notò una lesione midollare per lui patognomonica. Trovò precisamente una leggera flogosi interstiziale o parenchimatosa del midollo spinale; « una tephro-myelite leggera ». Essa era localizzata soprattutto nei corni anteriori; le cellule nervose si presentavano meno trasparenti, più rotonde, con prolungamenti più corti; la nevroglia era molto inspessita; i vasi

erano congesti, e qua e là talora esistevano piccole emorragie. La sostanza bianca e le meningi spinali non erano alterate. Le radici anteriori presentavano sempre i segni di una nevrite parenchimatosa o di una atrofia degenerativa uguale alla walleriana; le radici posteriori erano sane. DÉJERINE, quindi, concludeva che la paralisi difterica dipende da lesioni midollari e non da nevrite; e nello stesso suo lavoro abbatteva l'idea sopracitata di LEYDEN, accettata intanto anche da FRIEDREICH, in primo luogo perchè le paralisi ascendenti sono rare, e poi perchè in queste paralisi ascendenti la lesione guadagna il midollo per le radici posteriori, che egli ritrovò invece sempre sane.

Ma negli anni successivi gli esami ripetuti del sistema nervoso nei difterici fecero conoscere come le lesioni periferiche fossero le predominanti, ed in alcuni casi anche le uniche a trovarsi. Così GOMBAULT ([13]) riscontrò quasi costantemente una lesione dei nervi che fu da lui denominata nevrite segmentaria periassile.

Ecco, in breve, in che consiste questa nevrite di Gombault: la lesione è localizzata in un segmento anulare e non occupa mai tutta la fibra, ed anche in un segmento anulare vi può essere una parte sana ed una malata. Se una fibra è lesa in più punti, le parti affette sono sempre separate da porzioni di fibra normali. Le alterazioni riguardano solo le parti accessorie delle fibre, giacchè per lo più il cilinderaxis non viene distrutto. Le lesioni intime sono le seguenti: il cilinderaxis, come già si è detto, è per lo più conservato, ma talora ha un aspetto moniliforme ed apparisce come più striato; la guaina mielinica è mutata in un accumulo di cellule simili a leucociti, che contengono in gran parte dei granuli di mielina emulsionata. Accanto a queste parti degenerate, e magari in uno stesso segmento, si trovano delle parti in via di rigenerazione, nelle quali si nota uno straterello di mielina a circondare il cilinderaxis. Eccezionalmente per distruzione del cilinderaxis si può avere degenerazione walleriana.

GAUCHER ([14]), PITRES e VAILLARD ([15]) confermarono i reperti di GOMBAULT. Inoltre molti altri autori hanno trovato lesioni dei nervi, così MEYER ([16]), ARNHEIM ([19]), KANTAK, LÖWENFELD, BAGINSKY, BABINSCKY, RUAULT ([18]), SANNÉ ed altri ancora. Altri, invece, hanno riscontrate lesioni del sistema nervoso centrale, così QUINQUAUD ([19]), MARIE, PREISZ ([20]), che trovò lesioni diffuse tanto del sistema nervoso centrale che periferico. HOCHHAUS ([21]) notò solo alterazioni nei muscoli e nessuna lesione del sistema nervoso. Recentemente SCAGLIOSI e PERNICE ([22]) hanno studiato il sistema nervoso di 4 bambini ed hanno visto che il più alterato è il cervello, poi, in minor grado, il cervelletto, poi il midollo spinale e infine lo sciatico. Nel cervello e midollo spinale, oltre problematiche lesioni flogistiche delle meningi, hanno riscontrato alterazioni trofiche e degenerative delle cellule nervose della corteccia e delle corna anteriori del midollo spinale; queste alterazioni nella maggior parte delle cellule sono parziali e interessano più o meno, ma esclusivamente, i prolungamenti protoplasmatici, ed

in modo più accentuato nelle cellule piramidali. Inoltre, l'aver osservato accentuati fatti iperemici, alterazioni delle pareti vasali e lese solo le regioni vicine ai vasi, fa credere agli AA. che da questi parta il processo lesivo del sistema nervoso, il quale sarebbe causato dalle tossine circolanti nel sangue.

Nello sciatico trovarono alterazioni nel perinevrio e nell'endonevrio con iperemia e iniziali lesioni flogistiche delle pareti vasali. Più recentemente il CENI ([23]) ha fatto l'esame del sistema nervoso di tre bambini morti per difterite, ed è venuto alle conclusioni seguenti: « Non sempre nell'uomo morto per difterite si possono riscontrare apprezzabili alterazioni morfologiche negli elementi nervosi, specialmente se la morte è avvenuta rapidamente, avendole su tre casi riscontrate in un sol morto, e soltanto dopo 11 giorni dall'inizio della malattia, mentre invece il resultato fu pressochè negativo negli altri due morti nel 4° giorno di malattia ». Le alterazioni consistevano principalmente nell' atrofia varicosa dei prolungamenti protoplasmatici delle cellule nervose, mentre il corpo cellulare e il prolungamento nervoso conservavano il loro aspetto normale; le cellule così alterate si trovavano sparse qua e là in tutte le regioni del sistema nervoso. L'esame istologico fu dal CENI fatto col solo metodo di Golgi.

Intanto si batteva anche la via sperimentale inaugurata brillantemente da ROUX e YERSIN ([24]), i quali ottennero la paralisi nei conigli sia con la iniezione di culture di bacillo difterico sia con i filtrati. BABINSHKY ([25]) in 2 conigli così intossicati non trovò nessuna alterazione dei nervi. SIDNEY MARTIN ([26]) tanto nell'uomo morto per difterite, quanto negli animali uccisi con corpi chimici estratti dagli organi di difterici (albumose e un acido organico), trovò nei nervi dei fatti degenerativi molto simili a quelli descritti da G. GOMBAULT. STCHERBACK ([27]) riuscì a trovare una vera e propria nevrite nei conigli. ENRIQUEZ e HALLION ([28]) nel 1894 ottennero nei cani delle vere e proprie mieliti a focolai multipli e variamente localizzati che occupavano ora solo la sostanza bianca, ora anche la grigia; e nel 1895 poi in una scimmia ottennero una vera poliomielite assai intensa, ed essi concludono che le paralisi difteriche umane dipendono, per una parte forse più grande di quel che non si creda, da lesioni della midolla spinale, e che la tossina difterica può realizzare tanto delle lesioni diffuse che delle lesioni sistematizzate. Nello stesso anno il CROCQ ([29]) ottenne nei conigli delle intense lesioni del midollo spinale, vere mieliti, e dei nervi periferici, nei quali notò la degenerazione walleriana, che egli ritiene essere consecutiva alla mielite. COURMONT, DOYON e PAVIOT ([30]) hanno riscontrato fatti di polinevrite parenchimatosa ed interstiziale.

DONAGGIO ([31]) nel midollo di cani intossicati con tossina difterica ha notato una degenerazione primaria dei fasci midollari. CENI (vedi lavoro citato) ottenne sperimentalmente nei conigli e nelle cavie delle alterazioni analoghe a quelle trovate nei bambini, e le ottenne costantemente tanto nelle intossicazioni acute che nelle croniche. Ha per di più potuto accertare che l'intensità e la diffusione

delle lesioni non dipende dal grado della tossicità della tossina che si inietta; ma invece dalla durata dell'azione tossica, essendo più manifeste negli avvelenamenti cronici che negli acuti, potendosi in quelli arrivare perfino ad ottenere alterazioni sia del corpo cellulare, sia del prolungamento nervoso. Negli animali, al contrario di quello che succede per l'uomo, queste alterazioni sono molto diffuse ed accentuate, e se gli animali sono resi refrattari alla difterite anche delle dosi colossali di tossina non riescono ad alterare anche minimamente i loro elementi nervosi.

Dopo questa rapida rivista dei più importanti lavori che sulla paralisi difterica sono stati pubblicati, diremo che oggi l'idea più generalmente accettata dai varî autori, è che la paralisi difterica dipenda da una nevrite multipla; e questo concetto, accettato da LEYDEN,. SANNÉ, MEYER, ARNHEIM, RAYMOND, CHARCOT, BAGINSKY, SACHS, dallo stesso DÉJERINE e da molti altri, è basato su dati anatomo-patologici e specialmente clinici.

Ispirati dal prof. MYA noi intraprendemmo delle ricerche sperimentali per chiarire la vulnerabilità speciale del tessuto nervoso da parte della tossina difterica, per ricercare quali siano le alterazioni prodotte dal virus e quali parti del sistema nervoso vengano preferibilmente colpite, ed in fine per indagare l'intimo meccanismo patogenetico della paralisi difterica. Per risolvere tutti questi quesiti pensammo, dietro consiglio del nostro Maestro, che il metodo razionale doveva consistere nel porre la tossina difterica direttamente a contatto col tessuto nervoso; ed infatti deponemmo la difterina sulla corteccia cerebrale, la iniettammo entro il rachide, la infiltrammo nella guaina dei nervi. LANDOIS è stato quello che ha avuto la geniale ispirazione di porre delle sostanze in immediato contatto con la corteccia cerebrale per studiare l'azione che su di essa esercitavano; ma nessuno mai, per quanto sappiamo, aveva cimentata la corteccia cerebrale, il midollo ed i nervi con delle tossine batteriche, sebbene per altro siano state fatte da molti delle prove iniettando dei batterî al di sotto della dura madre; così MARTINOTTI e TEDESCHI (32) vi inocularono il carbonchio, PASTEUR, ZAGARI e DE VESTEA (33) il virus rabbico, TEDESCHI (34) i bacilli della lebbra, CHARRIN (35) il piocianeo, DEUTSCHMANN (36), DE RENZI (37), SCHMANS (38), VASSALE (39) e TEDESCHI (40) il bacillo della tubercolosi.

Sciegliemmo come animali da esperimento più adatti i cani, e tutti furono iniettati con dosi di tossina presso a poco uguali. La tossina difterica ci fu gentilmente favorita dall'Istituto sieroterapico di Milano, diretto dal dott. BELFANTI, che ringraziamo vivamente per la sua squisita cortesia. Controllammo sempre la tossicità della difterina, e la conservammo con le dovute cautele. Eseguimmo le operazioni con ogni riguardo alla antisepsi, tanto è vero che non avemmo mai a riscontrare nessun fatto suppurativo. Tutti gli animali da esperimento furono tenuti per alcuni giorni in osservazione prima di adoperarli, per assicurarsi della loro buona salute; dopo operati, vennero osservati attentamente, e ne

fu di ognuno redatta con cura la diaria. In alcuni casi credemmo bene di dover uccidere il cane con la puntura del cuore o del midollo allungato, temendo che un lungo stato agonico potesse apportare delle alterazioni del sistema nervoso tali da far poi insorgere qualche dubbio. Le necroscopie furono fatte subito dopo la morte; i pezzi del sistema nervoso furono fissati con vari reattivi (sublimato, Müller, formolo, acido osmico), e i preparati microscopici furono eseguiti con vari metodi (NISSL, PAL, MARCHI, ecc.). Esporremo da prima le nostre esperienze e poi descriveremo le alterazioni istologiche che abbiamo osservato.

*
* *

Crediamo opportuno di far notare fino da ora che nel corso delle nostre esperienze noi distinguiamo sempre i fenomeni tossici generali, che si producono per la introduzione della difterina per qualunque via e specialmente per la ipodermica, dai fenomeni di reazione nervosa che si generano per l' applicazione diretta della tossina sul sistema nervoso. Aggiungiamo che la sindrome tossica generale nel cane si manifesta, come vedremo, con alterazioni renali che si palesano con l'albuminuria, con alterazioni del cuore, per cui il polso si fa aritmico e frequente, con alterazioni gravi del sangue, come osservò per primo BELFANTI (11) e come anche noi abbiamo potuto accertare, le quali portano per la distruzione globulare alla comparsa di un ittero più o meno intenso. Perciò noi abbiamo ritenuto nelle nostre esperienze come criterio più valido per l'accertamento della intossicazione generale la presenza nelle orine di albumina e di pigmenti biliari, tenendo poi conto anche degli altri sintomi della intossicazione e delle lesioni dei visceri che riscontravamo al tavolo anatomico.

Prima di tutto volemmo esperimentare l'azione della tossina difterica sulla corteccia cerebrale. Ma per metterci al sicuro da errori di osservazione facemmo una prova in bianco iniettando del brodo da cultura sotto la dura madre.

ESPERIENZA I. — Cane I. In un cane del peso di kg. 7.215 praticammo la trapanazione del cranio, ed iniettammo sotto la dura madre circa 2 cmc. di brodo sterile; il cane nei giorni successivi non mostrò alcun disturbo, e dopo tre dì lo uccidemmo e non si riuscì a notare alcuna alterazione macroscopica della corteccia cerebrale, tranne una piccola lesione, prodotta senza dubbio dalla punta del trapano.

Accertatici così che il brodo di per se stesso non produceva nessuna alterazione, volemmo esperimentare la tossicità del virus che dovevamo adoperare e questo facemmo nella

ESPERIENZA II. — Cane II. In un cane del peso di kg. 6.950 iniettammo sotto la cute del dorso una quantità di tossina uguale a $^{2}|_{10}$ di cmc. La tossina dtfterica aveva un titolo di tossicità uguale a 0.01 per 1000 grammi di cavia in 24 ore. Riassumiamo in breve la diaria di questo animale: depressione iniziatasi fino dal primo giorno dopo la iniezione; vomito; anoressia; rialzo termico il giorno appresso la

iniezione, poi la temperatura si abbassa progressivamente e scende sotto i 34°; emissione di feci sanguinolente e da ultimo vere enterorragie; orine con pigmenti biliari ed albumina fino dal secondo giorno dopo la iniezione; itterizia; paresi degli arti posteriori comparsa al quinto giorno; edema del muso; disturbi del polso e del respiro; morte che avvenne al quinto giorno, ossia dopo 122 ore.

Alla necroscopia si trovò una vasta zona di edema emorragico nel punto di iniezione; infiltramento emorragico nel tessuto connettivo delle regioni ascellari con tumefazione delle ghiandole linfatiche, che si presentavano al taglio di color rosso oscuro; nel cervello vi era un po' di iperemia; polmoni con ipostasi; cuore di volume, consistenza e colore pressochè normali con alcune emorragie sottoendocardiche; liquido siero-emorragico nelle cavità pleuriche e peritoneale; epiploon molto iniettato e qua e là emorragico; fegato giallastro; milza lievemente ingrossata; reni con evidenti segni di nefrite; capsule soprarenali e pancreas molto congesti; stomaco ed intestino con numerose ulcerazioni ed emorragie sottomucose.

Con questo esperimento ci assicurammo della tossicità del virus, potemmo studiare i sintomi dell'avvelenamento difterico, vedere le alterazioni anatomo-patologiche, e nello stesso tempo fare delle ricerche microscopiche per controllare i resultati delle altre esperienze.

Allora facemmo per due volte la prova di iniettare della tossina difterica sotto la dura madre cranica, e i risultati che ottenemmo furono i seguenti:

Esperienza III. — Cane III. In un cane del peso di kg. 5.230 facemmo la trapanazione del cranio a sinistra ed iniettammo sulla corteccia cerebrale $^{1}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia). Comparve una paresi negli arti di destra, in specie nel posteriore, e la paresi era già spiccata 17 ore dopo la operazione; poi, circa 20 ore dopo l'atto operativo, fu preso da attacchi di epilessia jacksoniana assai violenti, i quali si succedevano con grande celerità; la temperatura oscillava fra i 38° e i 39°; il polso si fece ritmico e frequente, il respiro irregolare; entrò in uno stato comatoso per cui credemmo bene di ucciderlo. Visse circa 25 ore. Alla necroscopia trovammo i visceri pressochè normali; le orine raccolte dopo morte non contenevano albumina.

Nell'emisfero cerebrale sinistro, in corrispondenza del punto ove fu praticata la iniezione (2ª e 3ª circonvoluzione arcuata, subito dietro il solco crociato) esisteva una vasta zona rossa, molle, quasi spappolabile e circondata da una zona di congestione e che si approfondiva abbastanza nello spessore dell'emisfero; inoltre vi era iperemia cerebrale diffusa, assai più però a sinistra che a destra.

Esperienza IV. — Cane IV. In quest'altro cane, del peso di kg. 6, praticammo al solito la trapanazione del cranio a sinistra ed iniettammo sotto la dura madre $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica (t = 0.01 per 2000 gm. di cavia). Il quadro sintomatologico che si ottenne fu più attenuato che nel cane III.

Circa 17 ore dopo la operazione comparve una paresi spastica all'arto posteriore destro, che andò aumentando nei giorni successivi ed in breve si estese anche all'arto anteriore; in questi arti paralitici si avevano delle forti e frequenti scosse cloniche; presentò depressione progressiva, stipsi, ritenzione di orina, strabismo, salivazione

abbondante, e infine, 4 giorni dopo l'atto operativo, dopo di aver presentato dei piccoli accessi di epilessia parziale a destra, morì. La temperatura da prima si mantenne su i 39°, poi dopo due giorni cominciò ad abbassarsi, e nel giorno in cui morì la temperatura era discesa sotto i 34°. Alla necroscopia trovammo nel cervello delle lesioni del tutto analoghe a quelle riscontrate nel cane III: in corrispondenza della parte anteriore della 2ª e 3ª circonvoluzione arcuata un'area di color rosso, molle, quasi spappolabile, circondata da una zona di congestione con piccole emorragie puntiformi; iperemia dell'emisfero sinistro e anemia di quello destro. Del resto niente altro di notevole e le alterazioni degli altri organi erano le solite dell'intossicazione difterica.

La conclusione che si può trarre da questi due esperimenti è che la tossina difterica quando si trovi ad immediato contatto con la corteccia cerebrale fortemente la altera.

Pensammo poscia di iniettare la tossina entro il rachide, e questo facemmo nelle due seguenti esperienze.

Esperienza V. — Cane V. In un cane del peso di circa kg. 7.100 si pratica entro il rachide, in corrispondenza dell'ultima parte della regione lombare, una iniezione di $^2/_{10}$ di cmc. di tossina difterica (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia). Già 2 ore dopo la iniezione era comparsa una lieve paresi spastica nel treno posteriore; 7 ore dopo l'operazione la paralisi era completa e l'animale non si reggeva più affatto sulle gambe posteriori ed era debole nelle anteriori; in nottata morì, essendo campato approssimativamente 12 ore. Alla necroscopia trovammo: iperemia degli emisferi cerebrali, bulbo fortemente iperemico con una emorragia ependimale assai notevole; midollo spinale fortemente iperemico tanto superficialmente che internamente, nel punto di iniezione congestione ancora maggiore; i visceri non presentavano alterazioni apprezzabili tranne il fegato e i reni, che mostravano segni evidenti di stasi; le orine raccolte dopo morte contenevano un lievissimo alone di albumina (Reazione di Spiegler).

Esperienza VI. — Cane VI. In questo secondo cane, del peso di kg. 6.160, furono del pari iniettati $^2|_{10}$ di cmc. di tossina difterica (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia) entro il rachide, in corrispondenza dell'ultima parte della regione lombare, ed anche in questo animale vedemmo iniziarsi una paresi del treno posteriore dopo poco più di un' ora dalla operazione. La paralisi spastica andò vieppiù accentuandosi e anche gli arti anteriori in breve divennero paretici (9 ore dopo la iniezione). Poi la paralisi si estese anche ai muscoli del tronco e della nuca, in modo che circa dopo 20 ore l'animale cadeva come un cencio. Morì in 30 ore dopo di aver presentato vomito, enterorragie, salivazione addondante. Alla necroscopia trovammo forte iperemia dei lobi cerebrali, iperemia più lieve del ponte e del cervelletto, intensa invece nel bulbo; nel midollo spinale poi si aveva congestione tanto alla superficie che nell' interno, la quale era manifesta specialmente nei rigonfiamenti lombare e cervicale. Nel punto di iniezione esisteva una zona di color giallognolo e di consistenza un po' minore delle rimanenti parti del midollo spinale. I visceri erano pressochè normali; nei reni, tranne che un po' di stasi, non si riusciva ad apprezzare notevoli alterazioni, e non ci fu possibile di poter raccogliere delle urine dopo morte.

È chiaro adunque che la tossina difterica agisce più rapidamente quando sia posta in diretto contatto col midollo spinale che con la corteccia cerebrale, e questa maggiore rapidità di azione si manifesta non solo con la precoce comparsa dei fatti paralitici, ma anche con la celerità con cui si passa all'esito letale. Quando iniettammo la tossina sulla corteccia, vedemmo i cani morire in un tempo minore di quello dei cani iniettati sotto le cute, e ci sorprese il fatto che nel cane III, in cui la morte avvenne in circa 25 ore, noi trovammo i visceri pressochè sani e le orine normali, e dovemmo perciò concludere che la morte non poteva essere stata causata dalla sola intossicazione generale; invece nel cane IV, che campò 4 giorni, le alterazioni dei visceri e la sindrome clinica furono tali che chiaramente era apprezzabile la importanza grandissima della intossicazione. Ma i cani V e VI, iniettati nel rachide, non possono essere morti per la intossicazione generale sola, perchè lo stato dei visceri parla contro e poi perchè una morte così rapida con solo $^{2}|_{10}$ di cmc di tossina non si può comprendere. E non si può neppure credere che lo speco vertebrale sia per la tossina difterica una porta d'ingresso talmente favorevole da potersi avere in un tempo così breve una intossicazione talmente grave da cagionare la morte. Charrin [42] per primo richiamò l'attenzione sulla diversa rapidità di azione dei virus a secondo della loro porta di entrata, dimostrando con esperimenti come lo spazio sottodurale cranico sia una porta d'ingresso assai favorevole. Ma in questo caso non si può, come dicevamo, spiegare la morte con la intossicazione generale sola, e bisogna perciò pensare ad altro. Da questi nostri esperimenti sorse in noi il convincimento che la tossina difterica debba possedere due azioni, una locale ed una generale. L'azione generale è tossica e si manifesta dopo un certo periodo di incubazione con sintomi e con alterazioni viscerali, che compongono tutto il quadro clinico ed anatomo-patologico che si manifesta nei cani se la iniezione si faccia sotto la cute o nel torrente circolatorio. L'azione locale invece deve essere limitata, come ben si comprende, soltanto al punto con cui entrò in contatto la tossina difterica od a parti di tessuto con questo in immediato rapporto, non rappresentando essa in ultima analisi che la reazione dei tessuti dell'organismo di fronte a quello stimolo abnorme. Infatti, come facendo una iniezione di difterina sotto la cute si manifesta nel luogo di iniezione una zona di edema con forte iperemia ed emorragie consecutive, così pure deve accadere quando la tossina è deposta sulla corteccia cerebrale, e anche qui deve manifestarsi per forza l'azione locale. Perciò noi interpretammo come conseguenza dell'azione locale le zone di rammollimento e di congestione che trovammo nella corteccia cerebrale, o in altri termini ritenemmo che queste alterazioni e questi sintomi non fossero altro che fenomeni di reazione del tessuto nervoso.

Più difficile è il rendersi conto delle lesioni spinali, ma considerando il loro carattere spiccatamente flogistico, la loro precocità di comparsa, la loro rapidità di evoluzione, pare che anche esse debbano attribuirsi all'azione locale. E se

questa azione locale, queste lesioni, guadagnano in breve tutta la superficie midollare fino ad arrivare al bulbo e così produrre la morte, è da attribuirsi a varie circostanze le quali tutte concorrono al trasporto rapido della tossina su per lo speco vertebrale e per il midollo. La capillarità, i movimenti continui di va e vieni a cui è sottoposto il liquido cefalorachideo, la direzione di trasporto ascendente dei vasi linfatici spinali (D'Abundo) ([43]), e in parte del sistema venoso, ed altre ragioni più complesse, di cui in seguito parleremo, sembrano sufficienti a dare tale interpretazione di questa diffusione. Ammesso quindi che i fatti che riscontrammo a carico del midollo e del bulbo, fossero anche essi soltanto fenomeni di reazione nervosa, si comprende facilmente la rapidità con cui avvenne la morte, la quale dunque, concludendo, fu determinata dalla azione locale e diretta della tossina difterica sui centri vitali per una rapida ascensione lungo il condotto rachidico ed il midollo. L' intossicazione generale poi, si intende, avrà d'altra parte cooperato a raggiungere più facilmente l'esito letale.

Volemmo in seguito provare ad iniettare la tossina entro la guaina dello sciatico, e facemmo in proposito le due esperienze seguenti:

Esperienza VII. — Cane VII. In questo cane, del peso di kg. 6.500, iniettammo $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia) sotto la guaina dello sciatico sinistro; ne nacque subito una contrattura dell' arto corrispondente, come era facile aspettarsi, ma l'animale visse a lungo, non comparendo i fatti di intossicazione generale che 5 o 6 giorni dopo la iniezione.

L'arto del lato opposto non si mostrò mai debole, tranne che negli ultimi momenti della vita, quando l'astenia aveva invaso tutti i muscoli del corpo; campò circa 169 ore, ossia sette giorni, avendo presentato un quadro dei più completi di intossicazione generale. Alla necroscopia, oltre ad alterazioni viscerali intense, trovammo rispetto al sistema nervoso: lieve iperemia cerebrale, lieve iperemia al rigonfiamento lombare, discreta iperemia al midollo cervicale ed al bulbo; il nervo sciatico in corrispondenza del punto operato era molto indurito, di colore oscuro e circondato da un ispessimento connettivale.

Esperienza VIII. — Cane VIII. Era questo un grosso cane del peso di kg. 20, e sotto la guaina dello sciatico sinistro gli fu iniettata una dose di [illegible]/10 di cmc. di tossina (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia). Anche in esso subito si mostrò una forte contrattura dell'arto operato, la quale dopo alcuni giorni andò progressivamente diminuendo e allora rimase manifesta la paralisi dell'arto operato. Al terzo giorno si manifestò chiaramente una discreta paresi all'arto posteriore destro. Intanto i fatti di intossicazione generale precipitavano; al quinto giorno si aveva paralisi completa del treno posteriore e paresi di quello anteriore. Morì appunto in quinta giornata, essendo campato 99 ore. Alla necroscopia, oltre intense lesioni viscerali, trovammo quanto segue riguardo al sistema nervoso:

Intensa iperemia bulbare, anemia della corteccia degli emisferi cerebrali, discreta iperemia al ringonfiamento lombare del midollo spinale, più forte iperemia in corrispondenza del midollo cervicale, dove l' iperemia era manifesta chiaramente anche nell' interno del midollo. Lo sciatico sinistro per un buon tratto aveva assunto un color rosso cupo e una consistenza assai dura.

Le conclusioni che si possono trarre da questi due esperimenti sono ben poche, perchè l' insieme dei fenomeni clinici e delle lesioni anatomo-patologiche riscontrate non sono sufficienti per rispondere ad alcuni quesiti che vengono facilmente alla mente. Solo l'esame istologico potrà sicuramente illuminarci, e quindi ci riserviamo di riparlare di queste due prove quando esporremo la parte istologica. Richiamiamo però l'attenzione su un fatto importante verificatosi nel cane VIII, vogliamo cioè dire, sulla comparsa di una evidente paresi nell' arto posteriore opposto a quello operato dopo poco giorni dalla iniezione, e assai prima che negli altri territori muscolari si iniziassero dei fatti paralitici. Questo fenomeno ci colpì e pensammo ad una possibile propagazione della tossina fino al midollo spinale.

Dalle esperienze fin qui esposte era assodato che la tossina difterica esercita una influenza fortemente deleteria quado venga messa in diretto contatto col sistema nervoso. Ammettendo, per quello che abbiamo già detto, che questa influenza deleteria dovesse attribuirsi per grande parte all'azione locale della tossina difterica, e volendo fare degli esperimenti che comprovassero questa ipotesi, stabilimmo di immunizzare con il siero antidifterico gli animali prima di sottoporli all'azione della difterina, per sottrarli completamente all'azione tossica generale. In questo modo tutti i sintomi e tutte le alterazioni anatomo-patologiche dovevano razionalmente ritenersi come semplici fenomeni di reazione nervosa determinati dall'azione locale della tossina. Non nascondiamo che a noi stessi questa idea parve da prima un po' paradossale, sapendo che l' immunità conferità ad un animale oltre la intossicazione generale impedisce anche il manifestarsi di fatti locali, quando la iniezione di tossina si faccia sottocute; ma noi facevamo molto calcolo sulla vulnerabilità speciale del tessuto nervoso da parte della tossina difterica. Innanzi tutto volemmo provare la potenza immunizzante del siero che dovevamo adoperare e questo facemmo nella

Esperienza IX. — Cane IX. In questo cane, del peso di kg. 8.420, iniettammo sotto la cute del dorso 10 cmc. di siero antidifterico corrispondenti a 1000 unità immunizzanti, e il giorno dopo gli iniettammo $^{5}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica (t = 0.01 per 300 gm. di cavia). Questo animale stette benissimo, l'appetito fu normale, la temperatura pure, le orine non contennero mai albumina nè pigmenti biliari, ed anche nel punto dove avvenne la iniezione della tossina, non si potè mai accertare alcuna alterazione.

Assicuratisi in questo modo della potenza immunizzatrice del siero eseguimmo la

Esperienza X. — Cane X. Immunizzammo con 1000 unità questo cane del peso di kg. 9. Due giorni dopo praticammo la trapanazione del cranio a sinistra ed iniettammo sotto la dura madre $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia). 16 ore dopo il cane presentava una evidente paresi spastica negli arti di destra, paresi che andò aumentando nei giorni successivi. Vi fu un po' di depressione, ma però il cane

non fu mai abbattuto come gli altri, anzi era sempre abbastanza vispo ed intelligente; mangiò sempre e non presentò disturbi nè della minzione nè della defecazione, non rialzo termico, non albumina nè pigmenti biliari nelle orine.

Lo uccidemmo in sesta giornata e al tavolo anatomico trovammo quanto segue: ispessimento notevole della dura madre in corrispondenza del foro fatto dal trapano; nel luogo della iniezione (1ª circonvoluzione arcuata in corrispondenza del solco crociato) un vasto e discretamente profondo focolaio di rammollimento di color rosso cupo e di consistenza quasi spappolabile; nel resto dell'emisfero sinistro congestione; cervelletto ponte, bulbo e midollo spinale normali; visceri tutti completamente normali.

Dunque tanto clinicamente che anatomo-patologicamente potemmo escludere l'intossicazione generale, e potemmo quindi sicuramente ritenere per fenomeni di reazione nervosa tutti i sintomi e tutte le lesioni ottenute. Incoraggiati da questo ottimo resultato che veniva a dar ragione alle nostre congetture, passammo al seguente altro esperimento.

Esperienza XI. — Cane XI. Questo animale, del peso di kg. 5.500, fu al solito immunizzato con 1000 unità, e il giorno dopo gli fu iniettata entro il rachide una dose di $^7/_{10}$ di cmc. di tossina (t = 0.01 per 300 gm. di cavia) in corrispondenza della regione lombare. Al mattino del giorno successivo, ossia circa 16 ore dopo la iniezione, trovammo il cane in un atteggiamento strano che molto ci impressionò. Il cane aveva gli arti posteriori rigidi come due pezzi di legno, estesi e come inchiodati al bacino; gli arti anteriori erano pure contratti ed estesi, però meno degli altri; i muscoli del tronco e della nuca erano pure contratturati. L'animale stava assiso e solo con molta difficoltà riusciva alla meglio a sdraiarsi per terra. Se si prendeva per il dorso e si alzava rimaneva nella stessa posizione, ed era difficile di farlo poggiare contemporaneamente coi 4 piedi per terra. Un tremito violento gli agitava tutto il corpo. Vi era iperestesia notevole sul tronco e sugli arti posteriori, poco negli anteriori. Il respiro, il polso e la temperatura erano allora normali. Il giorno dopo si aveva paralisi flaccida completa al treno posteriore; persisteva la contrattura al treno anteriore e ai muscoli della nuca. Per un momento tememmo che l'animale morisse, perchè il polso ed il respiro erano fortemente irregolari, ma al mattino del giorno appresso il cane stava meglio, e di giorno in giorno andò migliorando nello stato degli arti anteriori e dei muscoli della nuca, ma la paralisi al treno posteriore persistette invariata.

Il cane finchè visse fu sempre intelligente, però era divenuto un po' cattivo ed anzi più volte tentò di addentare. Per tutto il tempo che campò non emise mai feci nè orine; solo al momento della morte emise qualche scibala e una grande quantità di orina, che non conteneva nè albumina, nè pigmenti biliari. Fu ucciso in 6ª giornata, ed alla necroscopia trovammo: cervello, ponte, bulbo, e cervelletto di aspetto normale; nel midollo si osservava che il rigonfiamento lombare era come tumefatto, di consistenza diminuita. di colore rossastro spiccato tanto alla superficie che all'interno (la iniezione cadde fra la prima e la seconda vertebra lombare); nel midollo dorsale e cervicale vi era solo lieve iperemia; i visceri erano completamente normali.

Dunque anche qui, tanto clinicamente che anatomo-patologicamente, potemmo escludere qualsiasi fenomeno di intossicazione generale. Infine eseguimmo la seguente esperienza:

Esperienza XII. — Cane XII. Immunizzato al solito questo grosso cane del peso di kg. 14.200, gli iniettammo entro la guaina dello sciatico sinistro tre decimi di cm^3 di tossina (t = 0.01 per 1000 gm. di cavia). Il giorno dopo l'arto era fortemente contratturato, ma del resto l'animale stava benissimo. La contrattura due giorni dopo era scomparsa e residuò una paralisi flaccida, la quale perdurò quasi invariata fino al giorno in cui ci decidemmo a sacrificare l'animale, e questo facemmo 18 giorni dopo la iniezione. Alla necroscopia trovammo ben poco nel punto della iniezione; il nervo aveva assunto un colore lievemente grigiastro, ma la sua consistenza pareva normale; i visceri furono riscontrati tutti normali.

Con queste tre ultime esperienze noi provammo indiscutibilmente l'azione locale della tossina difterica che avevamo sospettata. Parrebbe, come già dicemmo, a prima vista paradossale che la immunità conferita ad un animale non preservi il tessuto nervoso dalla azione locale della difteriua, come fa, per esempio, per il tessuto sottocutaneo; ma ci rendiamo facilmente ragione di questo fatto pensando che esso deve dipendere dalla vulnerabilità speciale che ha il tessuto nervoso per la tossina difterica. Infatti è logico ammettere che se di due tessuti, il sottocutaneo e il nervoso, uno è attaccato dalla tossina non ostante la immunità, esso deve essere meno resistente dell'altro. E possiamo perciò concludere per prima cosa che la corteccia cerebrale, il midollo spinale ed i nervi risentono fortemente l'azione diretta del veleno difterico; ma quale parte del sistema nervoso sia la più colpita e quali ne siano le intime alterazioni solo il microscopio può dire, e in seguito esporremo i reperti istologici ottenuti.

Ora sentiamo il bisogno di fermarci un poco su di un fatto importante che si è desunto dalle nostre esperienze, vogliamo dire sul periodo di latenza di cui abbisogna la tossina difterica prima di manifestarsi con dei sintomi di intossicazione, anche quando sia deposta direttamente sul tessuto nervoso. Questo fatto era già stato osservato da altri in altre circostanze; così Courmont e Doyon lo hanno dimostrato per l'intossicazione tetanica; Enriquez e Hallion [44], Beck e Stapa [45] per l'intossicazione difterica. La interpretazione è stata varia; Courmont e Doyon credono che il periodo di latenza per il tetano corrisponda allo stadio di formazione in seno ai tessuti di una sostanza speciale che diviene l'agente diretto dei fenomeni che si osservano; Beck e Stapa non si pronunziano in proposito categoricamente; Enriquez e Hallion sono in dubbio se ammettere l'idea di Courmont e Doyon, oppure pensare che le cellule nervose, da cui certamente dipendono i disturbi mortali, si alterino nella loro nutrizione in modo lento e progressivo. La quistione è assai complicata, e a noi sembra che coi nostri esperimenti si debba concludere contro questa seconda ipotesi di Enriquez e Hallion, giacchè, deponendo la tossina direttamente sulla corteccia, si dovrebbe abbreviare di gran lunga il periodo di latenza della intossicazione generale; e invece, come ben si vede nel cane III,

a cui iniettammo la tossina sulla corteccia e che visse circa 25 ore, l'intossicazione generale abbisogna sempre di un periodo assai lungo prima di esplodere. In quel cane trovammo i visceri tutti sani e le orine non contenevano albumina; lo stesso presso a poco successe nei cani V e VI iniettati nel rachide.

Per spiegare il problema pensammo di girare la quistione in questo modo. Avevamo potuto indiscutibilmente dimostrare che la tossina difterica agisce per un doppio meccanismo, per una azione locale e per una azione generale tossica; e questa azione locale precede sempre la tossica, ed anzi questa, come nei casi riferiti, può quasi affatto mancare, essendo sufficiente a produrre la morte la sola azione locale per le gravi alterazioni che produce. Cercammo quindi di interpretare la genesi di questa azione locale, e ci domandammo da prima se questa azione locale fosse dovuta alla stessa sostanza che genera poi l'intossicazione. Ma allora non si comprende perchè, essendo l'animale immunizzato, non venga impedita, oltre l'azione tossica generale, anche la locale. Rimangono perciò due sole possibilità: o la tossina difterica contiene due sostanze di cui una ad azione tossica generale ed una ad azione locale, oppure la tossina difterica ha solo un'azione diretta locale e da questa si genera a spese dei tessuti la vera sostanza tossica essenziale. In favore della prima ipotesi sta il fatto che da alcuni si vuole appunto ammettere questa duplicità del veleno difterico. Così MARTIN (lavoro citato) dagli organi di difterici avrebbe estratto due corpi, un' albumose e un acido organico, ed ambedue, sebbene in grado diverso, darebbero intossicazione generale e paralisi. Ma se la tossina difterica contiene in sè, oltre una sostanza ad azione locale anche quella ad azione tossica generale, come si spiega che l'intossicazione generale viene sempre dopo che è iniziata ed avanzata la azione locale, anche se si adoperano delle dosi colossali? Pare quindi ammissibile che la sostanza di azione tossica generale sia prodotta nei tessuti in seguito alla azione locale, o in altri termini, come dice il MYA ([46]), che « i bacilli difterici e le proteine del loro protoplasma (cosidetta tossina difterica) costituiscano semplicemente lo stimolo abnorme, sotto la cui azione alcuni elementi cellulari dell' uomo e di altri animali producono i veri tossici dei visceri principali ». Ed il periodo di tempo necessario alla produzione di questi tossici generali corrisponde appunto alla fase di latenza dell' intossicazione generale difterica.

Come deduzione ultima di queste nostre ricerche noi crediamo che l'azione locale della tossina difterica abbia un'importanza capitale nella genesi dei fatti paralitici della difterite umana, e riteniamo le paralisi come fenomeni di reazione nervosa dovuti appunto a quest'azione diretta deleteria della tossina difterica sul tessuto nervoso, potendo essa, infiltrandosi nelle guaine dei nervi, apportare in un primo tempo delle lesioni dei nervi stessi e da ultimo, per una lenta ascensione, giungere a ledere i centri nervosi. Con questo però non vogliamo negare che la intossicazione generale, come danneggia le cellule del rene e del fegato, non possa apportare delle lesioni dirette anche delle cellule del sistema nervoso.

(Continua)

II.

Laboratori scientifici della Sanità Pubblica

L'arsenicatura delle pelli

in rapporto alla profilassi contro la peste

[614.49]

RELAZIONE

al Direttore generale dell'Amministrazione civile presso il Ministero dell'Interno

per il dott. **BARTOLOMEO GOSIO**

Ammesso per dimostrato che la specie bovina non va soggetta a contrarre la peste bubonica, verrebbe a svanire la ragione precipua d'un particolare rigorismo profilattico sull'importazione del pellame bovino. Gli altri quesiti relativi alla fiducia da aversi nell'essiccamento e nell'azione di speciali antisettici, a cui la industria ricorre per rendere conservabili le pelli da concia, passano pertanto in linea secondaria o per lo meno rientrano nel questionario generico che si usa porre per le altre merci, a cui soltanto in via fortuita si riconosce la probabilità di farsi veicolo dell'infezione pestosa.

Malgrado però i risultati favorevoli ottenuti nelle esperienze di trasmissione della peste ai bovini, questi laboratori non tralasciarono di occuparsi sperimentalmente anche dell'arsenicatura delle pelli dal punto di vista profilattico. Ciò si rendeva opportuno sia perchè le sopracitate esperienze non si poterono estendere in larga scala sovratutto alle razze esotiche dei bovini, per modo che poteva obbiettarsi non siano rigorosamente definitive, sia poi perchè un processo di arsenicatura può mettere le pelli in condizioni anche migliori delle altre merci, le quali non subiscono d'ordinario alcun analogo trattamento; cosicchè è utile saggiare in che misura ed in quali condizioni detta pratica possa dal lato igienico ritenersi utile.

*
* *

Le indagini tecniche al riguardo si presentano razionalmente in questo ordine:

1. Ricercare l'arsenico in pellami di diversa provenienza.

2. Determinarne la quantità per l'unità di superficie.

3. In base ai risultati di dette ricerche preliminari, verificare quale effetto antisettico ci si possa in pratica ripromettere.

4. Studiare le condizioni pratiche più propizie che assicurino al riguardo una valida garanzia.

Per quanto concerne il primo quesito, stavano a mia disposizione tre grosse balle di pelli, due delle quali provenienti da Calcutta ed una da Bombay. È da notarsi che in generale ogni balla ha un distintivo indicante il trattamento a cui fu sottoposta; così nella lettera d'accompagno s'asseriva che una delle tre balle, e quale, aveva subito il processo di arsenicatura: sicchè l'interesse precipuo veniva qui a riferirsi ad un controllo di veridicità. Questo controllo non cadeva fuori di proposito, in quanto che in Francia s'ebbe a constatare che passavano in commercio come arsenicate un'infinità di pelli, che di arsenico non contenevano traccia (vedi i resoconti della p. p. Conf. internaz. di Venezia).

Siccome però le supposte indicazioni erano andate smarrite o distrutte lungo il trasporto, così si rese anzitutto necessaria un'indagine preliminare per discernere quale dei tre colli poteva essere l'arsenicato. Noto siffatta circostanza, premendomi far comprendere che il lavoro d'indagine venne in tal maniera notevolmente accresciuto, e non si sarebbe potuto compiere in un termine così breve, senza il soccorso di una speciale reazione qualitativa dell'arsenico, che permettesse di dare in pochi giorni un giudizio sicuro.

*
* *

Per quanto concerne la tecnica seguita, io mi riporto a ciò che, alcuni anni fa, pubblicai sulla ricerca qualitativa dell'arsenico a mezzo di taluni ifomiceti (1). Dopo aver dimostrato allora che certe muffe hanno la proprietà di scomporre i preparati fissi d'arsenico, svolgendo gas arsenicali, facevo osservare che tale proprietà può utilizzarsi *con profitto* come reazione microbiologica sensibilissima dell'arsenico.

Suppongasi infatti (come nell'attuale caso delle pelli) che il tossico sia frammisto a gran copia di sostanza organica: per poter applicare i comuni metodi chimici, bisogna anzitutto distrurre detta sostanza; e questa è un'operazione lunga e laboriosa; poi vi si aggiungono tutte le indagini miranti ad assicurare la purezza dei vari reattivi tanto facilmente impuri per arsenico. Invece la reazione microbiologica si pratica con mezzi molto semplici ed ovvii ad aversi purissimi.

Per essa altro non occorre che incorporare il materiale d'indagine in un terreno propizio di cultura (se pure esso stesso già non è tale), sterilizzare e poi seminarvi un arsenio-muffa molto attiva. Tutto il resto procede per un meccanismo autonomo: il germe si sviluppa, attacca il composto d'arsenico, se è presente, ne elimina gas arsenicali; ed il ricercatore non ha che da rendersi conto del fenomeno, sia col mezzo di speciali carte reattive, sia semplicemente constatando l'acuto odore agliaceo, che è caratteristico dei gas arsenicali in genere e che, per chi vi abbia fatto un po' di pratica, si rileva facilmente, senza pericolo di equivoci. Si tratta, come si vede, di una pratica semplicissima atta ad essere in breve tempo estesa ad un numero molto grande di campioni,

(1) Riv. d'igiene e san. pubblica. Anno III, n. 8, 9, 10, 11.

poichè occorre soltanto di incorporare ciascuno di essi separatamente in un substrato nutritivo, per coltivarvi poi l'ifomiceta; allora si rimane testimoni di un gran numero di reazioni, le quali si compiono simultanee in altrettante culture, quanti sono i campioni in esame.

Trovandomi io precisamente nella necessità di sperimentare su oltre cento pelli, ed avendo in circa tre anni di prova, anche per contributo di altri, avuto le più ampie conferme sull'attendibilità del metodo, così potevo in questa occasione ricorrervi con fiducia.

*
* *

Come substrato nutritizio adatto ad incorporarvi il materiale d'analisi, furono scelte le patate. E si procedette nel seguente modo:

Da ogni pelle si tagliò un campione del peso di circa 5 grammi, e, ridotto in piccoli pezzetti, si introdusse in una boccia Erlemmeyer della capacità di circa 100 cmc.: vi si aggiunsero a un di presso 10 gm. di patate tagliate a sottili fette ed alcune goccie d'acqua; si agitò e quindi, munite tutte le boccette del loro tappo di ovatta, si posero a sterilizzare nell'autoclave. Dopo raffreddamento completo, si inquinarono con spore di *penicillum brevicaule* (l'arseniomuffa più attiva che io abbia fin ora avuto a mia disposizione), indi si misero in un' incubatrice ad una temperatura oscillante fra 30°-32°. Già dopo 12 ore, ma evidentissimamente dopo 24 ore, nei 100 campioni prelevati dalla balla che in un saggio preliminare era risultata sottoposta all'arsenicatura, si potè apprezzare con sicurezza una intensa reazione dell'arsenico. Ciò si dedusse dalla aureola di riduzione più o meno marcata, che si ebbe a verificare sulle cartine al nitrato d'argento sospese nelle varie boccette (1) e poi sovratutto dallo sviluppo intenso (benchè nei vari casi più o meno forte) d'un odore agliaceo avvertibile anche attraverso al cotone che chiudeva le bocce (2).

Cotali fenomeni reattivi si resero invece appena apprezzabili per le culture delle pelli prese dalle altre due balle; sicchè, tenuto conto del fatto che *le culture di penicillum brevicaule in terreni assolutamente privi d'arsenico non sviluppano assolutamente alcun gas agliaceo,* si venne a conchiudere che tutto al più in queste altre pelli potevano essere presenti traccie minime di arsenico; ciò non può stupire, poichè la sola circostanza di essere rimaste per lungo tempo vicine ad una balla arsenicata può aver fatto sì che un po' di pulviscolo arsenicale si sia su esse deposto.

*
* *

Riguardo ad apprezzamenti quantitativi, la reazione microbiologica non permette di farne alcuno: soltanto è ovvio poter dire quale fra parecchi campioni

(1) La caratteristica di questa reazione è l'*aureola*, mentre una riduzione diffusa del sale d'argento non ha molta importanza.

(2) L'odore agliaceo è dovuto ad un gas arsenicale, che tutt'ora è oggetto di studio in questi laboratori.

sia più ricco in arsenico e quale meno, ciò che risulta dalla maggiore o minore intensità dei suddescritti fenomeni (1). L'analisi chimica affidata al dott. BIGINELLI (sezione chimica) ha anzitutto confermato le risultanze del saggio microbiologico, in quanto che da due campioni di pelli tagliate a caso dalle due balle, che erano risultate appena in traccie arsenifere, si potè corrispondentemente ricuperare solo minime traccie d'arsenico. Un campione invece prelevato dalla terza balla fornì arsenico in relativa abbondanza. Calcolando in arsenico metallico e per superficie, sarebbero gm. 0.155 ogni m. q.

Azione dell'arsenico sul b. della peste. — Al riguardo le esperienze vennero divise in due ordini. In un primo caso si studiò l'efficacia di diverse soluzioni arsenicali sul bacillo preso da colture pure o sul pus di animali pestiferi; nel secondo caso le soluzioni arsenicali vennero fatte agire su pelli di animali, morti di peste. Il sale di arsenico prescelto fu l'arsenito di sodio.

Nel primo ordine di esperienze, il materiale di prova era costituito da pezzetti di tela e vetrini copri–oggetti inquinati dal germe specifico. I pezzetti di tela venivano, previa sterilizzazione, intrisi nell'essudato peritoneale di cavie recentemente morte di peritonite pestosa, ovvero in culture in agar, quindi si esponevano ad un leggiero prosciugamento in stufa a 30°, fino a vedere il materiale far presa sul tessuto; poi si passavano nelle soluzioni arsenicali di titolo noto. In tali soluzioni rimanevano il tempo prestabilito, e quindi, lavati accuratamente con acqua sterile, venivano con le dovute cautele, posti in tubi di brodo.

Dopo 10 giorni di permanenza in termostato fra 30°-35°, si giudicava dalla sterilità dei brodi l'avvenuta distruzione del materiale infetto. Giova qui ricordare che, malgrado le più scrupolose cautele tecniche, non si riuscì in qualche caso ad evitare l'inquinamento di singoli tubi per parte di germi estranei; e ciò seguì, senza che si sia potuto acquistare alcun criterio culturale o microscopico sulla vitalità del b. della peste. Siccome però per ogni prova si fecero sempre parecchi saggi, vi fu sempre modo di conchiudere adeguatamente.

Nella stessa guisa che per i pezzetti di tela, si procedette per i vetrini copri-oggetti.

Su questi però il materiale fu disteso in superficie, in modo da dare allo strato pestifero un minimo spessore.

Il lavaggio dei vetrini, dopo il contatto col disinfettante, dovette poi farsi con speciale riguardo, per impedire il facile distacco della patina batterica.

Quanto alle condizioni particolari delle ricerche è da osservarsi che una

(1) Vi sarebbe mezzo di dedurre (dalla tossicità del gas sui piccoli animali) il caso in cui l'arsenico presente nel campionario non sia inferiore ad un *minimum*; ma bisognerebbe allora purificare il gas, ciò che porta difficoltà notevoli. Agendo col prodotto greggio delle arsenio-muffe, si ottiene la morte degli animali per l'azione simultanea di parecchi fattori, non solo per quella del composto volatile d'arsenico. Quanto ai metodi che permettono di utilizzare detto gas per speciali determinazioni chimiche dell'arsenico, rimando alla già citata mia memoria.

serie di esse fu instituita con soluzioni relativamente forti di preparati arsenicali (1-3-5 °|₀); in un'altra serie si utilizzarono invece soluzioni più deboli 0.4-0.5 °|₀ ; 0.4-0.5 °|₀₀) ; così si ebbe campo di riprodurre i fatti che in pratica si osservano, inquanto che, da informazioni assunte, risulterebbe che l'arsenicatura delle pelli vien fatta con soluzioni d'arsenico inferiori all' 1 per cento.

Onde acquistare poi qualche criterio circa l'influenza esercitata dalla temperatura sul processo di disinfezione, oltre che al calore dell'ambiente (20°-22°) tutte le prove furono ripetute al termostato fra 35°-36°.

Riporto ora i risultati ottenuti:

I.

Prove fatte con pezzi di tela infetti.

Soluz. all' 1 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Si fanno saggi dopo 3-5-7 ore. I campioni rimasti 7 ore nel liquido arsenicale risultano sterili. Da quelli rimasti 5 ore il germe si sviluppa con circa tre giorni di ritardo sui controlli. Tre ore d'immersione hanno prodotto circa 2 giorni di ritardo nello sviluppo del germe.

II. *Temperatura del termostato.* Si fanno saggi dopo 2-3-4 ore. Le culture dei pezzi rimasti 3 e 4 ore nel disinfettante risultano sterili. Quelli rimasti due ore danno sviluppo al germe con grande ritardo.

Soluz. al 3 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Già con tre ore d'immersione si riesce a sterilizzare i pezzi. Due ore d'immersione producono solo un notevole ritardo nello sviluppo del germe.

II. *Temperatura del termostato.* La disinfezione è avvenuta in un'ora d'immersione.

Soluz. al 5 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Di tre pezzi tenuti un'ora immersi, uno risulta sterile, gli altri danno sviluppo al germe con un ritardo di 4 giorni. Altri pezzi tenuti per 2 ore immersi risultano sterili.

II. *Temperatura del termostato.* Già in 40 minuti si ottiene la sterilizzazione.

II.

Prove fatte con vetrini infetti.

Soluz. all' 1 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Dopo un'ora d'immersione: grande ritardo di sviluppo. Dopo 2 ore i vetrini risultano sterili.

II. *Temperatura del termostato.* Già dopo un'ora d'immersione i vetrini risultano sterili.

Soluz. al 3 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Già dopo 45 minuti di immersione, i vetrini risultano sterili.

II. *Temperatura del termostato.* Dopo mezz'ora d'immersione i vetrini risultano sterili.

Soluz. al 5 per cento. — I. *Temperatura dell'ambiente.* Con mezz'ora d'immersione i vetrini risultano sterili.

II. *Temperatura del termostato.* Si ottiene la sterilizzazione in 15 minuti.

Non si riportano poi molte prove, che seguirono in condizioni più favorevoli alla riuscita della disinfezione.

Per quel che concerne l'influenza esercitata sul b. della peste da liquidi poco ricchi in arsenico, esistono già le esperienze di Abel (1). Questo autore trovò che l'aggiunta di arseniato sodico nel rapporto del 0.1 per cento, non è sufficiente neppure in due ore a sterilizzare le culture del b. pestoso in brodo. Vetrini con pus pestifero vennero da Abel tenuti per due ore immersi nella soluzione al 0.5 per cento; e tuttavia i germi si dimostrarono ancora vivi.

Culture in agar non furono sterilizzate neppure per 25 ore di contatto colla soluzione al 0.5 per cento.

Veramente non sono qui dall'A. riportate le condizioni precise in cui seguirono dette esperienze, soprattutto per ciò che riguarda la temperatura, la quale, come ben si sa, e come anche noi avemmo testè occasione di vedere, spiega una così decisa influenza sulla efficacia di un processo di disinfezione.

Io ho aggiunto queste altre prove:

1. In due tubi contenenti 10 cmc. di soluzione d'arsenito sodico al 0.4 °/₀, si mettono pezzi di tela infetti. Uno dei tubi si lascia alla temperatura dell'ambiente (15°-20°), l'altro si porta in una stufa regolata a 30°. Dopo 15 ore, si procede al lavaggio accurato e poscia alla coltura dei vari campioni. I risultati furono: sviluppo abbondante e senza ritardo dalla tela rimasta immersa a freddo nella soluzione arsenicale. Sviluppo scarso e con tre giorni di ritardo dalla tela su cui l'arsenico fu fatto agire alla temperatura di 30°.

2. Vetrini copri-oggetti, su cui era stato disteso in sottile patina del pus pestoso, vennero tenuti vario tempo nella soluzione d'arsenito sodico (0.5 °/₀): e di più su una serie di vetrini il disinfettante fu fatto agire al calore della stanza (20°-22°); su un'altra serie esso fu fatto agire alla temperatura di 35°. Di cinque vetrini della prima serie quattro furono trovati sterili dopo due ore d'immersione (2); gli altri solo eccezionalmente si mostrarono sterili dopo tre ore d'immersione (due su cinque).

---

(1) *Zur Kenntniss des Pestbacillus.* Centralblatt f. Bact., XXI Bd, n. 13-14.

(2) Questi risultati sono relativamente più favorevoli di quelli ottenuti da Abel (loc. cit.). Detto autore sperimentava per altro con arseniato di sodio, la cui molecola ($Na^3 As O^4$) è meno ricca d'arsenico e quindi meno attiva che la molecola dell'arsenito ($Na^3 As O^3$). Di più si deve anche tener conto della diversa temperatura a cui seguirono le prove. Quanto alle poche eccezioni che si ebbero a verificare, è probabile che esse dipendano dalla diversa quantità di materiale pestifero distribuito sui vetrini.

3. L'aggiunta di arsenito sodico al brodo in ragione del 0.004 per cento ha impedito definitivamente lo sviluppo del bacillo della peste: l'aggiunta invece di detto sale al brodo in rapporto del 0.0004 per cento, ha solo prodotto un notevole ritardo ed un consecutivo poverissimo accrescimento. Ciò dimostra che lo sviluppo del b. pestigeno è ostacolato anche da traccie di arsenico. Era interessante rendersi conto se, vivendo il germe a contatto con l'arsenico, si era attenuato nella sua virulenza; a tal uopo s'inocula anzitutto un cmc. della coltura in brodo addizionata d'arsenito sodico in ragione del 0.0004 per cento, nel peritoneo di una cavia, producendone la morte in quarta giornata. La coltura originalmente uccideva, *ceteris paribus,* la cavia in 25-30 ore. Trattandosi però di una coltura a sviluppo molto scarso, come abbiamo osservato, veniva il dubbio che il ritardo a produrre la morte fosse dovuto al troppo esiguo numero di batterî inoculati.

Per togliere questo dubbio, preparo una superficie di coltura debolmente arsenicale, strisciando coll'ansa di platino bagnata in soluzione di arsenito sodico (0.4 per cento) su una serie di agar obliqui e si coltiva, trasportandolo da tubo a tubo, il germe isolato primitivamente dal cadavere (1). Lungo lo sviluppo, viene fatta scorrere sulla superficie di coltura l'acqua di condensazione, che contiene una goccia del suddetto liquido arsenicale, riportando poi subito il tubo in posizione retta. Altri trasporti vennero fatti su agar normale. Dopo il quarto passaggio, coltivo in brodo normale ciascuno dei germi provenienti dalle due serie di terreni (arsenicati e no) ottenendone sviluppo normale.

Due conigli del peso di gm. 1450-1575, che ricevono sotto cute mezzo cmc. della cultura in brodo del germe sottoposto all'azione dell'arsenico, ammalano, ma sopravvivono all'infezione.

Un controllo del peso di gm. 1480 soccombe in settima giornata, dopo la inoculazione della stessa dose di virus proveniente dall'agar non arsenicato. Di tre cavie (peso gm. 520, 535, 610) inoculate sotto cute con cmc. 0.5 del germe arsenicizzato, una sola soccombe con un ritardo di tre giorni.

L'infezione intraperitoneale, però, benchè più lenta, riesce nelle cavie sempre mortale.

*
* *

Nelle suesposte esperienze si vede anzitutto la disparità di risultati a cui si perviene, a seconda della preparazione del materiale su cui si è fatto agire l'antisettico. I pezzi di tela intrisi di pus pestifero hanno sopportato per quindici ore la soluzione di arsenito al 0.4 per cento anche a 35° senza disinfettarsi, laddove sui vetrini la disinfezione avvenne in un tempo relativamente breve. Evidentemente ciò si spiega colla diversa protezione che gode il germe contro il disinfettante; nel caso della tela non si può distendere bene il materiale; desso viene

(1) La coltura a striscio su agar reso arsenicale riesce molto più facile che in brodo arsenicale; tuttavia è sempre molto scarsa.

a trovarsi in discreto accumulo, per cui gli strati superficiali proteggono i profondi dalla penetrazione dall'arsenico; mentre sulla superficie dura del vetro i germi sono meccanicamente distesi in uno strato sottilissimo, e l'antisettico in breve tempo li può aggredire. (Tuttavia conviene anche dare la dovuta importanza al rapido prosciugamento a cui si assoggettano i germi col distenderli in larga superficie sul vetro).

In modo analogo si spiega il caso osservato da ABEL (1) che una cultura di peste in agar non si rese sterile neppure dopo 25 ore di contatto colla soluzione al 0.5 per cento d'arseniato sodico.

Altri risultati da tenersi in conto sarebbero:

1. La evidente azione paralizzante che esercita l'arsenico anche a minime dosi sul b. della peste, di cui ostacola lo sviluppo anche in terreni favorevolissimi di nutrizione;

2. L'attenuazione del germe, quando è messo a vivere in un terreno arsenicale tollerabile; tuttavia a quest' ultimo riguardo occorrerebbe un molto maggior numero d'esperienze (e precedute da una esatta determinazione della dose minima mortale del virus) per poter dedurre criteri sicuri sul grado di detta attenuazione.

Sull'azione combinata della luce e dell'arsenico non possiedo esperienze definitive.

Io insemenzavo molti tubi di agar obliquo, ne umettavo la superficie di coltura con deboli soluzioni arsenicali e poi li esponevo al sole, alcuni liberi, altri protetti dalla luce per mezzo di carta nera: univo poi anche parecchi controlli non arsenicati.

Lungo l'esposizione solare tutti i tubi vennero mantenuti obliqui sì da permettere che il liquido arsenicale irrorasse tutto lo strato coltivato. A diversi periodi i tubi venivano messi nel termostato in posizione retta affinchè il liquido arsenicale, che non doveva più agire, scolasse tutto in fondo al tubo. Ora io non potei trovare un *minimum* di tempo, entro cui la distruzione del germe fosse soltanto avvenuta nei tubi arsenicati esposti all'azione diretta della luce solare. Ho peraltro potuto verificare un grande ritardo di sviluppo in paragone di tutti i controlli (in due casi di oltre 4 giorni).

***

Quanto alle esperienze sulle pelli da concia, per avere un materiale veramente adatto di ricerca, sarebbe stato necessario poter disporre di pellame di animali infetti scelti fra le specie che forniscono le pelli da concia. Siccome però *(e per fortuna)* non fu possibile, malgrado le *esagerate condizioni delle esperienze* citate in altro precedente rapporto, ottenere la morte dei bovini per infezione pestosa, così fu mestieri ricorrere ad un materiale meno proprio.

(1) Loco citato.

Se si introducono germi virulentissimi direttamente in circolo di specie sensibili, si produce una gravissima setticemia: allora tutto il sistema venoso, compreso il cutaneo, si presenta, per stasi, turgido di sangue; cosicchè scuoiando questi animali, si è sicuri, se non altro, di disporre di un tessuto profondamente infetto.

Uccisi dunque un coniglio con questa grave forma d'infezione, e mi servii della sua pelle per alcune esperienze.

Questa pelle venne mantenuta per un giorno all'oscuro e distesa onde prosciugarne grossolanamente la superficie; poi venne tagliata a striscie: di tali striscie quelle che presentavano tronchi venosi un po' cospicui servirono per le seguenti prove:

1. Si tiene per circa 7 ore una striscia di pelle immersa nella soluzione d'arsenito sodico al 3 per cento; quindi si lava con acqua sterile, si incide lungo il decorso di una vena, ed asportato quanto più sangue si può, si emulsiona in un po' di brodo e si inietta nel peritoneo di una cavia: nessuna reazione apprezzabile.

2. Due striscie vengono rapidamente immerse nella stessa soluzione al 3 per cento e poi subito sospese ad asciugare l'una a 30°, l'altra fra 20°-22°. Dopo 7 ore il sangue raschiato da entrambe si dimostra infetto, perchè porta a morte per infezione specifica (benchè con un po' di ritardo sui controlli) due cavie di 350 gm. (iniezione intraperitoneale).

3. Si immergono per pochi secondi parecchie striscie rispettivamente in soluzioni all'1 °/₀, 3 °/₀ e 5 °/₀ e si portano alla stufa fra 30°-35° dove restano per 5 giorni. L'inoculazione del materiale supposto infetto ha nelle cavie esito negativo. Uguale risultato peraltro si ottiene con striscie tenute per 5 giorni a detta temperatura senza trattarle coll'arsenico.

4. Striscie infette bagnate nella soluzione 0.5 d'arsenito e poi esposte al sole per tre giorni consecutivi (in tutto 15 ore d'esposizione solare alla temperatura 35°-42°) si mostrarono sterili di b. della peste: analogo risultato si ottiene con striscie non sottoposte all'arsenicatura e lasciate al sole colle precedenti. Io ascrissi un interesse di pura curiosità (e perciò non attesi) alla verifica del *minimum* in cui può avvenire la distruzione del germe col solo essicamento e coll'essicamento coadiuvato dall'arsenicatura.

Egli è poi evidente che il risultato ottenuto qui dall'esposizione solare fu molto più favorevole che nelle esperienze da noi fatte in marzo. È ovvio ciò attribuire alla temperatura molto più elevata ed al diverso stato igrometrico dell'aria.

Si può pertanto dedurre che per la disinfezione delle pelli (se fossero infette da peste) si può aver fiducia nell'essiccamento più che nell'arsenicatura, la quale, attese le condizioni in cui dagli industriali vien praticata (immersione momentanea del pellame in una soluzione di titolo inferiore all'1 °/₀) non può

dare garanzia per ciò che riguarda una disinfezione profonda. Bisognerebbe usare soluzioni molto più cariche d'arsenico e tenervi immersi i cuoi per molto maggior tempo di ciò che oggidì non si usi; nel quale caso forse è da attendersi un deterioramento della merce dal lato industriale.

Ma ammesso pure che così non fosse, noi ci dobbiamo qui domandare se consimili pratiche troverebbero una giustificazione dal lato della profilassi, o non piuttosto si dovrebbero qualificare come una precauzione superflua. In una precedente memoria ha sperimentalmente sostenuto l'improbabilità che la specie bovina vada soggetta alla peste dell'uomo. Allora fui costretto ad una certa riserva, poichè tra l'altro poteva sempre rimanere il dubbio d'una forte immunità per parte della razza che formò oggetto del mio studio.

Le recenti esperienze praticate a Bombay dalla Commissione tedesca (1) sono però nei loro risultati perfettamente consone alle nostre. Quattro vacche indigene reagirono bensì all'infezione pestosa con febbre elevata, che durò anche parecchi giorni e locale infiltrazione; tutte però guarirono; una partorì, lungo il periodo febbrile, un vitello sanissimo. Nel dare un giudizio su questi risultati non devesi dimenticare che l'innesto pestifero nelle quattro vacche *venne fatto con tali aggravanti, che in condizioni naturali non possono di regola verificarsi.*

Su analoga circostanza ho anch'io insistito nel comunicare le mie esperienze.

Sicchè dai pericoli di epizoozie di peste bubonica per parte dei bovini (i principali fornitori del pellame da concia) ci possiamo in generale, dopo i detti contributi sperimentali, ritenere garantiti.

E su questo fatto parmi si debba contare come principale fortuna, poichè se così non fosse, bisognerebbe, a mio avviso, andare molto cauti ed acquistare al riguardo molto maggior numero di dati pratici, prima di porre fiducia assoluta sui processi naturali di disinfezione (luce ed essiccamento), la cui efficacia per quanto fu già pubblicato in proposito, pare molto subordinata alle condizioni particolari in cui seguirono le prove. KITASATO e WILM trovarono concordemente una minima resistenza del b. pestoso all'essiccamento (4 giorni, 4 giorni 1/2 al massimo).

È peraltro da tenersi a mente che i predetti autori lavoravano in un clima caldissimo e di più esponevano per lo più all'essiccamento il germe disteso su vetrini in sottilissimo strato. Altre esperienze condussero invece a differenti risultati. Così nelle ricerche di DE GIAXA e mie (2) risultò bensì una rapida distruzione del germe coll'essiccamento fatto avvenire a temperature

(1) *Weitere Mittheilungen der deutschen Pestcomission aus Bombay,* Deutsche med. Woch., 1897, n. 31.

(2) Ann. d'igiene sperimentale, vol. VII, fasc. II.

superiori ai 30°, ma a basse temperature (10°–18°) (1) e con una scarsa ventilazione, il materiale infetto (pezzi di tela intrisi in sangue o pus pestifero) mostrarono germi vivi anche dopo un periodo di 30 giorni. A conclusioni analoghe vennero ABEL (2) e FOÀ (3). Evidentemente il perchè di tale disparità di risultati è da ricercarsi (oltre che in piccoli dettagli di tecnica) sovratutto nelle diverse condizioni climatiche in cui i vari sperimentatori ebbero campo di lavorare. Nel caldissimo e secco clima di Honghong e di Bombay, in cui (vedi citato rapporto della Commissione tedesca) si parla di una temperatura di 22° ottenuta col refrigerante, è ovvio attendersi un essiccamento più sollecito, più efficace di ogni materiale infetto, sicchè là questo mezzo di disinfezione naturale è in grado di dare buona garanzia. Ma per trarre *norme generiche* di profilassi, conviene anche tener conto delle circostanze sfavorevoli di tempo e di luogo in cui si trovarono altri osservatori, e del fatto che le dette propizie condizioni possono anche per svariati motivi talora venir meno.

Applicando al caso nostro, se l'esperimento dimostrasse nei bovini quella recettività alla peste bubonica, che si osserva in altre specie, le quali indubbiamente contribuiscono a propagare il morbo, converrebbe fare, a mio credere, le dovute riserve sull'opportunità dalla revoca del divieto d' importazione delle pelli, in base al solo dato della poca resistenza del b. pestoso all'essiccamento, o al fatto che i processi, a cui oggi l'industria ricorre per assicurare la conservabilità del pellame, diano al riguardo anche garanzia come processi di disinfezione. Bisognerebbe in tal caso moltiplicare le esperienze e renderle praticamente più dimostrative *coll' impiego d'un materiale più proprio* che non siano le pelli di coniglio e di topo (4); qui ci sarebbe da dissipare il sospetto che lo spesso strato di tessuto, onde il cuoio è costituito, non subisca o almeno non sempre subisca, come la superficie, le influenze microbicide, cui sopra si è alluso, in quanto che nei grossi e profondi vasi cutanei i germi sono molto meglio protetti.

Una volta esclusa però, come vedemmo, in via sperimentale la probabilità d' una infezione profonda dei cuoi, per pregressa malattia degli animali che li hanno forniti (5), allora non solo detti cuoi entrano nella categoria delle altre merci per cui non si credette necessario prendere speciali provvedimenti; ma si vengono a trovare in condizioni più vantaggiose di esse, poichè la salatura,

---

(1) Noi facemmo queste ricerche nei mesi di febbraio e marzo.

(2 *Zur Kentnniss des Pestbacillüs.* Centralblatt f. Bact. XXI Bd. n 13-14.

(3) *La conferenza sanitaria di Venezia per la difesa contro la peste bubonica.* Rivista d'igiene e sanità pubblica, anno VIII, n. 10, pag. 371.

(4) Nel sopracitato rapporto della Commissione tedesca si accenna all'esperienza fatta colla pelle di due topi morti di peste: queste pelli vennero asciugate e poi di due in due giorni saggiata l'infeziosità: questa durò 6 giorni al massimo.

(5) Naturalmente non si allude ai soli bovini, che però hanno l'importanza capitale.

l'arsenicatura, la pattinatura ed ogni altro trattamento preventivo di concia conferisce alla superficie delle pelli particolari proprietà, per cui germi patogeni, che fortuitamente si avessero a depositare, a parità delle altre condizioni, più presto trovano la morte, o si attenuano: in tutti i modi si è aggiunto un *quid*, che si addiziona all'efficacia deleteria dell'essicamento e della luce.

Le ricerche fatte mi permettono di conchiudere:

1. Tutte le pelli (100) di una balla posta in commercio colla dichiarazione d'aver subito l'arsenicatura furono trovate contenenti arsenico.

2. La quantità di arsenico riscontrata in queste pelli (analisi su di un campione scelto a caso) fu di gm. 0.155 (in As metallico) per mq.

3. Nelle condizioni, in cui industrialmente risulta praticarsi l'arsenicatura delle pelli da concia, non si potrebbe sperare una disinfezione sicura, massime in profondità. Tale esigenza però va menomata dalla probabilità che i bovini non siano soggetti a morire di peste, come risulta da un antecedente mio rapporto sperimentale e come testè ha confermato la Commissione tecnica tedesca delegata a Bombay (tale conferma ha doppiamente valore, poichè riguarda razze bovine indigene dei paesi in cui la peste infierisce).

4. L'arsenico (mi riporto all'arsenito sodico) anche a minime dosi danneggia il b. pestigeno arrestandone lo sviluppo ed attenuandone la virulenza; cosicchè l'arsenicatura delle pelli, quantunque, nelle condizioni in cui è fatta, non possa avere il valore di una disinfezione certa, pure aumenta l'efficacia deleteria dell'essicamento e della luce.

5. Sull'efficacia della disinfezione, oltre che la percentuale di composto arsenicale sciolto, ha grande importanza la temperatura.

Roma, 15 giugno 1897

III.

Laboratorio di Microscopia e Batteriologia
dell' Ufficio Municipale d' Igiene di Bologna
diretto dal Prof. **BRAZZOLA**

Osservazioni relative alla natura ed al significato patologico delle Mastzellen nei tessuti

[616.07]

pel Dott. **PIETRO GHERARDINI**
docente di Patologia ed Anatomia patologica veterinaria

In seguito alle ricerche dell'Ehrlich, confermate ed ampliate da molti altri osservatori, noi sappiamo che nei tessuti animali, sani od ammalati, esistono speciali elementi denominati *Mastzellen* o cellule granulose.

Intorno alla natura di queste Mastzellen e sul loro significato patologico, esistono ancora molti dubbi e molte incertezze.

I quesiti maggiormente controversi e che nello stato attuale della scienza aspettano tuttora una esatta interpretazione, possono riassumersi nei seguenti :

1. Di dove traggano origine le cellule granulose e quale sia la loro natura.
2. Se abbiano o meno un significato patologico.
3. In caso affermativo quale sia questo significato patologico.

Prendendo ora in considerazione questi singoli quesiti, prima di entrare in argomento, io credo necessario di esporre, per sommi capi, quale sia l'opinione emessa dai diversi autori in proposito.

Origine e natura delle Mastzellen. — L' Ehrlich (1) considera le Mastzellen di natura connettivale e ne spiega la genesi ammettendo la ipernutrizione (ingrassamento) sia fisiologica che patologica delle cellule fisse del connettivo. Anche il Rosenheim (2) le ritiene di natura connettivale.

Il Ballowitz (3) pure è della stessa opinione ; solo non è concorde nel ritenere che esse provengano da una ipernutrizione locale, perchè in condizioni fisiologiche, egli ha potuto osservarle in numero pressochè uguale, tanto in animali grassi, quanto in animali ibernanti, nei quali ultimi certo non sono ottime le condizioni di nutrizione.

---

(1) Ehrlich *Beitr. zur Kenntniss granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukociten* (Arch. f. Anat. u. Phys , Abth 1879)
Beitr zur. Physiol. u. Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. (Zeitschr. f. klin Med I, 1880).
Beiträge zur. Kenntniss der Anilinfaerbungen, und ihrer Verwendung in der microskopischen Technik (Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 13, 1887).
Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (Gesamm. Mittheil. v. Ehrlich, 1891).

(2) Rosenheim. *Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der Mastzellen in Nervensystem* (Arch. f Psych, 17. Bd, 1886).

(3) Ballowitz. *Ueber das Vorkommen der Ehrlich' schen granulirten Zellen bei winterschlafenden Säugethieren* (Anat. Anzeiger, 11 marzo, 1891).

La stessa cosa dicono il FRIEDLÄNDER (1) ed il WESTPHAL (2). Quest'ultimo appoggia la sua asserzione sul fatto che, dall'esame comparativo di individui grassi e di individui marantici, si rileva la stessa quantità di cellule granulose; mette poi in relazione la presenza delle Mastzellen colla stasi linfatica.

Il NEUMANN (3) (*), pur ritenendo le Mastzellen quale una modificazione degli elementi fissi del connettivo, non le considera come un prodotto della ipernutrizione semplice, ma sibbene quale uno stadio dell'aumentata attività cellulare in seguito a stimoli fisiologici o patologici. Egli sostiene la verità del suo asserto facendo osservare che le Mastzellen, in condizioni fisiologiche, si trovano per l'appunto in quelle parti dove dati stimoli agiscono prolungatamente su tessuti normali (pelle in seguito all'azione della luce e del calore); in condizioni patologiche invece, dove si riscontrano le influenze nocive di stimoli anormali.

Il RAUDNIZ (4) il NORDMANN, il COHNHEIM, il KÜHME, l'UNNA, con osservazioni più o meno profonde, mettono in rapporto le Mastzellen colle cellule fisse del connettivo.

Il POUCHET invece ed il TURNEUX (5) spiegano la genesi delle Mastzellen, ammettendo la formazione primitiva dei granuli nell'interno dei tessuti e la proprietà delle cellule di poterli successivamente inglobare.

Il BRIGIDI (6) considera senz'altro le Mastzellen quale un prodotto della fagocitosi.

Il PUCINOTTI (7) pure è de lo stesso parere, e ritiene che la cellula granulosa vada formandosi ogni qualvolta un corpuscolo bianco si sopraccarichi di elementi albuminoidi.

L'AUDRY (8) attribuisce al linfocita la massima importanza nella formazione della Mastzellen.

VON MARSCHALKO e JUDASSOHN (9) sostengono pure che esse provengono dai corpuscoli linfatici.

---

(1) FRIEDLANDER. *Mikroskopische. Tecknik.*

(2) WESTPHAL. *Ueber Mastzellen* I D. Berlin, 1885, e Gesamm. Mitteilungen v. Ehrlich, I. 1891.

(3) NEUMANN. *Ueber Plasmazellen* Rostock, 1885. *Ueber das Vorkommen der sog. Mastzellen, bei pathologischen Veraenderungen des Gehirns.* (Virch. Arch, 122, Bd, 1890).

(4) RAUDNIZ. *Beitr. zur Kenntniss der im Bindegewebe vorkommenden Zellen* (Arch f. mikr. Anat. Bd., 1883).

(5) POUCHET et TOURNEUX. *Precis d'histologie humaine*, ecc. Paris, 1887.

(6) BRIGIDI. Lo Sperimentale, settembre 1890.

(7) PUCINOTTI. *Intorno alle cellule granulose d' Ehrlich.* Camerino, 1891.

(8) AUDRY. *Sur les cellules isoplastiques.* Annales de derm., n. 1, 1896.

(9) VON MARSCHALKO e JUDASSOHN. Citati dall'HODARA.

(*) Questo autore parla di Plasmazellen e non di Mastzellen e si riferisce a quegli elementi cellulari che primo descrisse e studiò il VALDEYER. Siccome in questo mio lavoro io accenno più volte alle ricerche del NEUMANN, non creda il lettore che io sia caduto in errore, ma sappia fin d'ora che per me Plasmazellen e Mastzellen non sono che la stessa cosa. Infatti noi non abbiamo per distinguerle caratteri morfologici ben differenziati e tutti gli autori le considerano come due varietà affini di cellule connettivali. L'unica differenza si avrebbe nel diverso modo di reagire alle sostanze coloranti (violetto di metile e di dhalia); ma come dimostrerò a suo tempo, questo non è un fatto reale e costante. D'altra parte se si esaminano attentamente i lavori del NEUMANN e del VALDEYER e si mettono in relazione le osservazioni loro con quanto è stato detto da altri, circa la sede e la morfologia delle Mastzellen, si vede che gli uni e gli altri hanno descritta la stessa cosa.

Dal mio punto di vista poi, si chiamino Mastzellen o Plasmazellen, poco vale; l'importante è di sapere di dove si originano questi elementi granulosi e quale sia il loro ufficio.

L'Hodara (1) ammette che non si può ancora stabilire se la cellula granulosa provenga dall'elemento fisso del connettivo o dal corpuscolo linfatico.

Se le Mastzellen abbiano o no un significato patologico e quale esso sia. — Alcuni autori ammettono, altri negano il significato patologico delle Mastzellen: la maggior parte ritiene che la cellula granulosa, appena formatasi, subisca la disorganizzazione e venga riassorbita dai vasi linfatici.

Solo il Neumann (2) non è di questo parere e svolge l'argomento con copia di fatti e di considerazioni.

Io per brevità mi limiterò a riportare le conclusioni del suo lavoro.

Egli dice che le Mastzellen si formano laddove gli elementi fissi del connettivo fibrillare sono in attività vitale aumentata e produttiva, e ritiene che esse abbiano una parte notevole nella formazione del connettivo stesso. Secondo il Neumann, la Mastzelle starebbe ad indicare una speciale modificazione cui va soggetto l'elemento fisso del connettivo prima di entrare in attività cellulare: prima cioè di percorrere quelle fasi cariocinetiche che portano poi alla divisione cellulare ed alla formazione di elementi connettivali embrionali.

Ecco in poche parole riassunti i concetti che, nello stato attuale delle nostre conoscenze scientifiche, si hanno intorno alla esistenza, alla natura ed al significato delle cellule granulose.

Ora, per procedere con ordine nello studio dell'argomento, io dovrei parlare innanzi tutto del primo dei quesiti che mi sono proposto e successivamente degli altri due. Siccome però il primo ed il terzo non possono andare disgiunti per quanto concerne la loro dimostrazione, ed è appunto sopra di essi che vertono esclusivamente tutte le mie indagini, così io tratterò dapprima del secondo, il quale rimane ben distinto, e di per sè stesso, come vedremo, facilmente si risolve.

Questo secondo quesito infatti pone innanzi la domanda se le cellule granulose abbiano o no un significato patologico.

Per parte mia credo molto facile una risposta decisiva.

Noi sappiamo, è vero, che anche nei tessuti sani esistono normalmente delle cellule granulose; ma noi sappiamo eziandio che esse vi si trovano in un dato numero ed in una data proporzione. Ora, la semplice osservazione ci dimostra invece che il numero delle Mastzellen è costantemente e di gran lunga aumentato nei processi patologici.

L'Ehrlich infatti vide aumentare le cellule granulose in seguito all'azione degli stimoli infiammatorî.

L'Ackermann (3) le ha trovate abbondantissime nelle forme sarcomatose.

Il Neumann (4) le ha viste molto numerose nelle granulazioni delle ferite cutanee, nel tessuto granulante delle artriti fungose, nelle iperplasie della pelle, nei condilomi, nel catarro cronico dei grossi bronchi (connett. sottomucoso), nell'endometrite cronica, nella micosi aspergillina del cane e nei processi infiammatorî acuti in genere.

Il Rosenheim (5) le riscontrò in grande quantità nel perinervio, in casi di nevriti acute infettive.

---

(1) Hodara. *Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normalerweise Plasmazellen?* (Monatsh für prakt. Dermatol. XXII, 2).

(2) Neumann. Loc cit.

(3) Ackermann. *Die Histogenese und Histologie der Sarkome.* Volkmann's Sammlung. klinischer Vorträge, 1883.

(4) Neumann. Loc. cit.

(5) Rosenheim. Loc cit.

Il Brigidi (1) ed il Brazzola (2) nelle pneumoniti.

Il Pucinotti (3) nell'indurimento bruno del polmone, fra lo stroma degli epiteliomi, nelle nevriti, nei sarcomi, ecc.

L'Hodara (4) ebbe campo di osservarle negli organi ematopoietici in condizioni patologiche.

Per tutti questi dati di fatto, lasciandone molti altri per brevità, mi pare che non si possa fare a meno dall'ammettere il significato patologico delle Mastzellen: noi le troviamo per l'appunto in un numero eccessivo laddove esistono processi infiammatorî cronici od acuti.

Ammesso quindi che la cellula granulosa abbia un significato patologico (la qual cosa mi pare evidente), io mi propongo ora di portare il tributo delle mie osservazioni alla soluzione dei due quesiti maggiormente controversi: quale sia l'origine e la natura delle Mastzellen e quale il loro significato patologico.

Le mie ricerche sono state fatte sopra fegati di animali bovini affetti da echinococchi, tanto con esami a fresco, quanto con esami previa fissazione e preparazione.

I preparati con tessuti freschi o sezionati col microtomo a congelazione, mi hanno servito per determinare i punti sui quali portare la mia osservazione e per stabilire la natura di date lesioni (degenerazioni). Le altre preparazioni sono state fatte seguendo la tecnica microscopica più in uso per lo studio delle Mastzellen: metodo originale di Ehrlich, soluzioni di violetto di metile e di dhalia, bleu di metile policromo di Unna.

Solo debbo aggiungere che per la costanza dei risultati io di preferenza mi sono valso dell'acido cromico quale fissatore e della safranina quale colorante, procedendo nel modo seguente: Appena macellato l'animale (si insista su questo), i pezzi scelti, dello spessore di circa un cm., si immergono in una soluzione cromica al $^1/_2$ per $^0/_0$ e vi si lasciano per 24 ore. Successivamente e per altre 24 ore si mettono in soluzione cromica all'uno per cento e finalmente si lavano in acqua a gettito continuo, fino a che non si rilevi più traccia di colorazione gialla. Dopo si induriscono i pezzi nella serie degli alcool, si montano in celloidina e si sezionano. Le sezioni vengono messe per 12 o 24 ore nella safranina Pfitzner; si decolorano nell'alcool assoluto, cui si è aggiunta qualche goccia di acido picrico (soluzione alcoolica) e finalmente, disidratate e rischiarate in olio di garofani, si montano in balsamo di Canadà sciolto in xilolo.

Per lo studio delle Mastzellen io ho creduto bene di scegliere il fegato dei bovini con lesioni da echinococco, perchè in altre mie ricerche, fatte per tutt'altro scopo, io avevo avuto occasione di notare la frequenza ed il numero considerevole delle cellule granulose.

Naturalmente in un fegato con invasione di echinococchi, noi possiamo distinguere due sorta di lesioni: le une, che sono in rapporto diretto e di vicinanza col parassita, le altre, che solo secondariamente hanno rapporto col parassita stesso.

In relazione colle prime si ha, quale ultima conseguenza, la produzione del connettivo tutt'attorno al parassita, l'atrofia e la successiva scomparsa delle cellule epatiche limitrofe: in relazione colle seconde stanno invece tutte quelle altre alterazioni che si stabiliscono, a grado diverso di intensità e di estensione, nei fegati dei bovini con echinococchi e che costituiscono quel complesso di lesioni anatomiche comunemente indicate col nome di cirrosi.

(1) Brigidi. Loc cit.
(2) Brazzola. *Contributo allo studio della pneumonite crupale nel cavallo, ecc.* La Clinica veterinaria, 1895.
(3) Pucinotti. Loc. cit.
(4) Hodara. Loc. cit.

Infatti se si riflette un momento alla costituzione anatomica ed alle funzioni del fegato e si mettono in rapporto colla presenza del parassita, noi avremo, per effetto ultimo, la compressione dei dotti biliari e la compressione dei vasi sanguigni. Allora per un processo patologico noi veniamo a trovarci nelle stesse condizioni di quegli esperimentatori che artificialmente procedono all'allacciatura dei dotti biliari e dei vasi sanguigni.

A questo proposito dopo i lavori del CHARCOT (1), del GOMBAULT (2), del WICKHAM LEGG (3), del FOÀ e SALVIOLI (4), del LAHOUSSE (5), del SOLOWIEFF (6), del VIRCHOW (7), dell'ACKERMANN (8), del KROENIG (9), dell'ALONZO (10) e di molti altri, rimane dimostrato che la occlusione dei vasi epatici in genere e dei dotti biliari in ispecie, porta necessariamente alla neoformazione connettivale; e che questa neoformazione non è primitiva, ma secondaria all'atrofia, alla degenerazione ed alla necrosi della cellula epatica (FOÀ, SALVIOLI, ACKERMANN, KROENIG, ALONZO, ecc. loc. cit).

Quest'ultimo fatto oggigiorno non può più mettersi in dubbio e rimane implicitamente confermato da quanto io verrò esponendo circa il reperto microscopico.

Ora è per lo appunto sullo svolgersi progressivo di queste lesioni nei fegati di bovini affetti da echinococchi che io ho avuto campo di istituire le mie ricerche sulle cellule granulose.

Reperto microscopico. — L'indagine microscopica è stata fatta prima sulle zone di tessuto epatico, dove le alterazioni anatomiche sono incipienti; successivamente dove mano a mano si mostrano più avanzate, fino a raggiungere il punto massimo di sviluppo. Nè si creda che questa cosa riesca difficile, perchè si possono scegliere per l'osservazione fegati di bovini con notevolissima e diffusa invasione di echinococchi (malattia tanto comune nei ruminanti) e perchè la compressione esercitata dalla cisti parassitaria è graduale e secondaria allo sviluppo della cisti stessa.

Premesso questo, dirò subito che a lesione incipiente, sia nell'interno del lobulo, quanto in dipendenza di una vena o di un dotto epatico compressi, noi osserviamo come primo fatto un processo regressivo negli elementi specifici del fegato. La cellula, esaminata a fresco, ci appare più grossa del normale, con protoplasma nettamente granuloso, con nucleo poco visibile e spezzettato, il più delle volte non distinguibile dalla massa protoplasmatica.

Se a questo stadio del processo morboso si fanno delle sezioni col microtomo a congelazione e si trattano con acido osmico all'uno per cento, noi vediamo che una parte dei granuli componenti la cellula assume la colorazione nera propria alle goccioline adipose, mentre un'altra parte rimane incolora.

Risultati press'a poco uguali nel loro significato si ottengono trattando invece le stesse sezioni con acido acetico, potassa caustica, alcool ed etere. Si vede allora che una maggiore o minore quantità di questi granuli gradatamente scompare, mentre un'altra parte rimane incolume e non viene intaccata dal reagente.

---

(1) CHARCOT. *Leçons sur les maladies du foie et des reins.* Paris, 1882.
(2) GOMBAULT. Arch. de physiolog. Tom III.
(3) WICKHMAM LEGG *Bartolomew's Hopital Reporters,* 1873.
(4) FOÀ e SALVIOLI. Archivio per le scienze mediche. Torino, 1878.
(5) LAHOUSSE. Archives de Biologie, 1881-1887.
(6) SOLOWIEF. Centralblatt, 1872.
(7) VIRCHOW. Virchow's Archiv, XIII f. 2, Gazette médical, 1875.
(8) ACKERMANN. *Ueber Lebercirrhose.* Berlin klin. Woch., n. 50. dicembre, 1884. *Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose.* Arch. f. pract Anat. u. Phys. Band. CXV. Heft. 2.
(9) KROENIG. *Die Genese der chronischen Phosphorhepatitis.* Berlin kl Woch, 1887,
(10) ALONZO. *Sulle alterazioni del rene e del fegato conseguenti alla legatura del dotto coledoco.* Riforma medica, 1893.

Dalle cose suesposte risulta adunque che in questa necrobiosi della cellula epatica vengono a separarsi due sostanze nettamente distinte: l'una a base di principî ternari (grassi), l'altra a base di principî quaternari (sostanze albuminoidi).

Contemporaneamente a questi fatti, in vicinanza della cellula epatica in via di disorganizzazione, noi troviamo degli elementi rotondi con un grosso nucleo vescicolare e con un alone di protoplasma più o meno spesso, ma non mai troppo abbondante.

Questi elementi, che altra cosa non sono se non corpuscoli bianchi, e che dapprima si mostrano con proplasma finamente granuloso, a po' per volta cominciano a presentare nel loro interno dei singoli granuli o degli ammassi di granuli che spiccano nettamente sulla sostanza fondamentale.

Detti granuli, dapprima molto scarsi, aumentano gradatamente e da ultimo si fanno tanto numerosi da occupare tutta la massa protoplasmatica e da mascherare in alcuni casi il nucleo. Si noti che i suaccennati granuli non si colorano in nero colle soluzioni osmiche, nè si sciolgono a contatto dell'etere e dell'alcool; il che sta a dimostrare che non sono di natura terziaria. Sono invece intaccati dalle soluzioni acetiche.

Esposti per tal modo i risultati dell'indagine microscopica nei tessuti a fresco, vediamo ora come si comportino le stesse porzioni di fegato, a lesione incipiente, qualora vengano trattate coi metodi di colorazione.

Adoperando nel caso speciale, come già dissi, la fissazione coll'acido cromico e la colorazione colla safranina Pfitzner e coll'acido picrico, noi rileviamo i primi dati della necrobiosi dalle modificazioni cui va soggetto l'elemento cellulare.

Il protoplasma perde la sua omogeneità; non si colora uniformemente coll'acido picrico e mostra invece nel suo interno dei grossi granuli, i quali, dapprima rari e poi numerosi, assumono spiccatamente il color rosso della safranina. Il nucleo sul principio ci appare integro e fa vedere nella colorazione quello stesso grado di intensità che noi vediamo nei singoli granuli sparsi nella massa protoplasmatica. Successivamente a sua volta diventa granuloso, con contorni poco netti; e da ultimo nella cellula epatica non si distingue che una massa unica formata da due differenti sostanze: l'una, granulosa, che prende vivamente la colorazione colla safranina, l'altra, pure granulosa, ma che assume invece una tinta giallognola a mezzo dell'acido picrico.

Nello stesso tempo che si verificano questi fatti, si nota nell'interno della trabecola epatica, in vicinanza della cellula in via di disorganizzazione, la comparsa, come nelle sezioni a fresco, di un elemento a nucleo rotondeggiante, più o meno grosso, fortemente colorabile, circondato da una massa protoplasmatica che varia per il volume e per la configurazione dei contorni (ordinariamente rotonda o poligonale). In altri termini, anche a mezzo della colorazione noi constatiamo la presenza di corpuscoli bianchi o linfociti, leggermente modificati nel loro aspetto dai processi di fissazione e di colorazione adoperati nella tecnica microscopica.

Ora, se si pone attenzione al modo di comportarsi di questi corpuscoli bianchi, si vede che il protoplasma di quelli che sono a contatto della cellula epatica in via di sfacelo, gradatamente si va riempiendo di granuli che hanno per la safranina e per i colori di anilina in genere, la stessa affinità di quelli che si trovano all'interno della cellula epatica in preda a disorganizzazione: gli uni e gli altri si colorano vivamente in rosso e collo stesso grado di intensità. Anche il nucleo dei corpuscoli bianchi assume presso a poco la stessa colorazione dei granuli più sopra ricordati.

Dove la lesione è appena iniziata, naturalmente il numero dei granuli che si rilevano all'interno del corpuscolo bianco è assai limitato; man mano invece

che la lesione si avanza e che noi assistiamo alla graduale necrosi della cellula epatica, noi vediamo di pari passo aumentare il numero dei granuli incorporati dal leucocita. Da ultimo il protoplasma del corpuscolo bianco ingrossa sensibilmente e si mostra uniformemente riempito da un fitto ammasso di granuli di un bel rosso rubino. Spesso il numero di questi granuli è tale che maschera completamente il nucleo o lo lascia appena intravedere.

Per tal modo noi assistiamo alla graduale formazione delle cellule granulose nello stretto senso della parola. La loro configurazione è diversa (rotondeggiante, poligonale, con prolungamenti fusiformi) e sta in rapporto colle proprietà contrattili, ameboidi del protoplasma del corpuscolo bianco.

Ma si potrebbe obbiettare: queste cellule sono proprio cellule granulose? Certamente, perchè oltre i caratteri morfologici tipici, esse danno ancora tutte le reazioni proprie alle Mastzellen: colorazione violetto-scura col metodo di Ehrlich; in bleu chiaro col metodo del Piana (1) e del Fiorentini (2); in rosso col bleu policromo di Unna preparato da Grubler e via dicendo. La sola differenza sta in questo, che in alcune si colora il nucleo, in altre no. Ciò mi preme di far notare, perchè mentre noi sappiamo che la genesi di questi elementi granulosi è unica, constatiamo cionondimeno che essi diversamente reagiscono alle sostanze coloranti.

Sono per l'appunto queste differenze che alcuni autori mettono innanzi quale argomento per classificare diversamente le Plasmazellen e le Mastzellen. Secondo il mio modo di vedere, la cosa non è esatta, e la diversa colorazione dipende solo dal fatto che nelle cellule giovani il nucleo si colora costantemente, mentre nelle cellule vecchie, questo, o non succede, o succede molto più di rado.

Bisogna ammettere, per spiegare la cosa, che nella massa organica componente la Mastzellen si verifichino a lungo andare cambiamenti chimici tali da non poter permettere la colorazione del nucleo. Questa ipotesi viene confermata dalle osservazioni dell'Andry, il quale dice che tutte le cellule dei connettivi normali e patologici sono suscettibili di presentare le reazioni coloranti delle cellule granulose, e che il fatto indica uno stato chimico e non uno stato morfologico particolare. Si aggiunga poi a questo, come già si disse, che spesso il nucleo non si vede o si intravede soltanto, perchè rimane mascherato nelle cellule vecchie dall'ammasso dei granuli.

La presenza delle Mastzellen, oltrechè all'interno del lobulo epatico, si nota eziandio attorno ai piccoli, medi e grossi dôtti biliari, attorno ai rami della porta e delle sovraepatiche, dove appunto, per la stasi biliare e sanguigna e per la compressione secondaria delle cellule epatiche, si hanno condizioni adattatissime per la degen razione e necrosi degli elementi epiteliali e quindi per la formazione delle cellule granulose.

Condotte a termine per tal modo le osservazioni relative alla genesi delle Mastzellen, rimane ora da vedere quale sia il loro esito e quale rapporto abbiano colle lesioni che si stabiliscono nel fegato per l'invasione dell'echinococco.

Come primo fatto noi constatiamo che, successivamente alla comparsa della Mastzellen, si inizia nel fegato la iperplasia del connettivo. Dove incomincia la proliferazione connettivale, là in antecedenza si sono formate cellule granulose.

Il grado della cirrosi è sempre in relazione col numero delle Mastzellen; quanto più sono numerose, tanto più è notevole la quantità del connettivo che si viene formando.

---

(1) Piana. Rendiconto della R. S. S di M. veterinaria, Milano, 1883-84.
(2) Fiorentini. *Contributo allo studio delle Mastzellen.* Milano, 1895, Tip. Sanitaria.

Prendendo ora in considerazione lo sviluppo della cirrosi, si ha campo di osservare come nella graduale formazione del connettivo non venga mai meno la presenza delle Mastzellen.

Questo fatto è in contraddizione col reperto microscopico della maggior parte degli autori, i quali sono concordi nel dire che la cellula granulosa si riscontra solo nel connettivo lasso e non mai nel connettivo fibroso compatto.

In base alle mie osservazioni invece posso affermare, per quanto riguarda la cirrosi del fegato nei bovini, che le cose non stanno in questi termini, nel connettivo fibroso compatto le Mastzellen non scompaiono, ma si modificano. Alcune soltanto si disgregano e vengono riassorbite.

Osserviamo adunque nei connettivi che vanno formandosi quali sono le modificazioni che subisce la cellula granulosa.

Noi abbiamo detto che le Mastzellen si presentano per lo più sotto forma rotondeggiante o poligonale, ripiene di granuli intensamente colorati, e che nelle cellule giovani il nucleo è ben manifesto, mentre nelle vecchie o è mascherato, o si intravede sotto forma vescicolare poco intensamente colorato, attraverso l'ammasso dei granuli. Se noi fissiamo la nostra attenzione sopra queste ultime Mastzellen (cellule granulose vecchie), noi vediamo che la prima modificazione cui vanno soggette, consiste nel cambiamento di forma: da rotondeggianti o poligonali esse hanno tendenza a diventare fusiformi. Contemporaneamente il numero dei granuli va diminuendo e la loro colorazione si fa con tinte meno vive.

Mano a mano che questi due fatti si vanno accentuando, il nucleo comincia a mostrarsi con maggiore evidenza e da ultimo appare ben manifesto e discretamente colorato.

A questo punto la Mastzelle diventa fusiforme nello stretto senso della parola; i granuli che la componevano si fanno più piccoli, meno numerosi; ed il loro potere di colorazione diminuisce sensibilmente. L'assieme del protoplasma subisce una notevole diminuzione nel proprio volume ed il nucleo si fa sempre più evidente, assumendo una forma nettamente elissoide.

In ultima analisi la Mastzelle si è trasformata in un elemento cellulare fusiforme, dove la massa protoplasmatica a grossi granuli è diventata finamente granulosa, quasi omogenea e dove il nucleo, che ben si mette in rilievo per la sua forte colorazione, si presenta con forma allungata.

In altre parole, noi vediamo la cellula granulosa trasformarsi in cellula fissa del connettivo, quale noi siamo abituati di osservare nei tessuti fibrosi compatti, coi metodi comuni di fissazione, indurimento e colorazione.

Per quanto riguarda la formazione della sostanza intercellulare, non è a credere che la Mastzelle rimanga passiva.

Come nello sviluppo del connettivo da fibroblasti, tutt' attorno alla cellula granulosa in via di trasformazione viene a formarsi una sostanza omogenea, la quale successivamente si differenzia in fibrille connettivali.

Esposti per tal modo i risultati delle mie osservazioni riguardanti le Mastzellen nei fegati dei bovini affetti da echinococco, mi pare che io possa dedurne le seguenti conclusioni:

1. Mastzellen e Plasmazellen non sono che la stessa cosa. Le differenze portate innanzi come caratteristiche delle une o delle altre, stanno invece a rappresentare modificazioni che subisce la cellula granulosa durante le sue fasi di evoluzione.

2. La cellula granulosa, per quanto concerne la sua genesi, non è in rapporto colla cellula fissa del connettivo.

3. Il corpuscolo bianco è il punto di partenza nella genesi della Mastzelle.

4. La Mastzelle si forma in base alle proprietà fagocitiche del corpuscolo bianco, il quale si appropria alcuni dei prodotti della regressione cellulare. Questi prodotti, sotto forma granulare, sono di natura quaternaria e presentano le reazioni coloranti della cromatina.

5. Le Mastzellen si comportano nello stesso modo dei fibroblasti; elaborano una sostanza intracellulare e si trasformano in cellule fisse del connettivo.

Quest'ultima è senza dubbio la conclusione più importante cui sono arrivato in seguito alle mie ricerche. La cosa però non è nuova, e che esistesse uno stretto rapporto fra cellula granulosa e connettivo di neoformazione, lo aveva già detto il NEUMANN nel suo lavoro, ritenendo le Mastzellen come la prima fase delle modificazioni cariocinetiche degli elementi fissi del connettivo, destinati a dare origine ai fibroblasti.

Ma se le cose fossero realmente come vuole questo autore, in un tessuto dove sono abbondantissime le Mastzellen, noi dovremmo sorprendere, assai di frequente, qualche altra fase cariocinetica successiva a questi primi fatti di attività cellulare.

Invece, e l'osservazione prolungata lo afferma, noi vediamo nei fegati dei bovini con echinococco, formarsi una grande quantità di connettivo, senza che coi metodi classici per studio della mitosi, ci sia dato di vedere una cellula fissa in via di cariocinesi. Solo raramente la cosa si verifica.

Bisogna quindi ammettere una formazione di connettivo senza l'intermedio della scissione indiretta: nessuna meraviglia adunque che i corpuscoli bianchi, elementi connettivali embrionali, posssano, modificandosi, trasformarsi in fibroblasti.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretto dal prof. G. BIZZOZERO

Sul riassorbimento delle iniezioni di calomelano

[615.52]

NOTA SPERIMENTALE

del dott. **G. PICCARDI**, aiuto della sezione dermosifilopatica del Policlinico generale

Dopochè lo SCARENZIO introdusse nella terapia della sifilide le iniezioni ipodermiche di calomelano, una schiera infinita di autori, accogliendo l' invito fatto dall' illustre professore di Pavia ai suoi colleghi, perchè esperimentassero questo nuovo metodo di cura, si diede a studiare, con vari intendimenti e con diverso risultato, l' importante argomento. E mentre la maggior parte, occupandosi del lato clinico della questione, rivolgeva tutto lo studio ad evitare l' insorgenza dell'ascesso, che fino allora era stato l'ostacolo principale alla diffusione del metodo, e finalmente riusciva all' intento con la felice modificazione dello SMIRNOFF; un'altra parte, per quanto esigua, sottoponendo all'esame chimico e microscopico il contenuto degli ascessi, esaminando i noduli, che casualmente potevano venire escisi dal vivente o dal cadavere, instituendo ricerche sperimentali sugli

animali, andava indagando quale fosse il meccanismo di azione del calomelano iniettato nel tessuto sottocutaneo o nelle masse muscolari, ed in qual modo avvenisse nell'organismo la trasformazione di questo preparato insolubile.

Già lo Scarenzio, in collaborazione col Ricordi (1) in una memoria presentata al Congresso medico di Bruxelles, oltre all'esposizione di più di 100 casi clinici, riferì il risultato di alcune ricerche chimiche e microscopiche eseguite in due casi, in cui gli ammalati morirono durante la cura, a causa delle gravi lesioni sifilitiche. Nel primo si trattava di una bambina di 3 anni, morta 3 giorni dopo l'iniezione di 15 centigm. di calomelano. Nel luogo dell'iniezione si rinvenne un piccolo tumore a pelle normale, senza fluttuazione, il quale, inciso, mostrava che la parte liquida del miscuglio iniettato era stata assorbita, mentre la quantità del calomelano sembrava intatta. La piccola cavità, della grandezza appena di un grano di riso, aveva le pareti intatte e rosse, i tessuti circostanti normali. Nel secondo caso la morte seguì 14 giorni dopo l'iniezione di 20 centigm. praticata al braccio sinistro; all'autopsia, l'ascesso, che aveva avuto il decorso di un ascesso freddo, conteneva 5 goccie di pus; le pareti erano tappezzate di una membranella biancastra, in cui l'analisi chimica fece riconoscere del calomelano; sotto di questa, una vivissima iniezione, con ispessimento del tessuto connettivo circostante; nel centro dell'ascesso, un frammento di tessuto connettivo mortificato, contenente traccie del preparato mercuriale.

Il Balzer (2) ebbe occasione di esaminare all'autopsia una donna ricoverata all'ospedale di Louvain per lesioni sifilitiche del faringe, e trattata con le iniezioni sottocutanee di ossido giallo di mercurio e calomelano, e con la somministrazione giornaliera di 4 gm. di ioduro di potassio. Era morta dopo un mese e mezzo dallo intrapreso trattamento, con imponenti fenomeni polmonari. L'autore, nei siti dove praticò le iniezioni, rinvenne quattro noduli, i quali, esaminati al microscopio, presentavano una struttura analoga ai tubercoli e alle gomme rammollite. Egli osservò inoltre delle granulazioni nerastre, costituite verosimilmente da mercurio, e conchiuse che, sebbene in quel caso la trasformazione della polvere mercuriale in principio solubile avesse determinato, per intensità di reazione chimica, una necrosi parziale di tessuto connettivo, pure non credeva alla costanza di simili lesioni nel luogo della puntura, giacchè l'esperienza clinica gli dimostrava il contrario. Come si vede, nulla di positivo veniva ancora dimostrato da queste ricerche.

Il lavoro sperimentale più accurato e che riuscì a risolvere alcune questioni dell'importante argomento, è quello del De Michele (3).

Egli si propone i seguenti quesiti:

1. quale sia la natura del processo locale che si svolge in seguito alle iniezioni ipodermiche o parenchimali di calomelano;

2. a quale causa si debba attribuire, qualunque esso sia, ed in qual modo si determini;

3. in quanto tempo avvenga approssimativamente la trasformazione del protocloruro iniettato in bicloruro di mercurio;

4. quale influenza esercitino sulla trasformazione medesima i preparati iodici contemporaneamente somministrati.

A tale intento l'A. praticò delle iniezioni sottocutanee ed intramuscolari di calomelano nei conigli e nelle cavie, raggiungendo le dosi massime di 0,002 a 0,005

(1) Scarenzio, e Ricordi, *La méthode hypodermique dans la cure de la syphilis*, Bruxelles. 1869.

(2) Balzer. *Des accidents locaux déterminés par les injections de calomel et d'oxide jaune*. Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 1887.

(3) De Michele. *Meccanismo di azione delle iniezioni di calomelano*. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1892, fasc. I.

grammi per iniezione, e servendosi di eccipienti diversi: glicerina neutra assoluta o diluita in parti eguali con acqua distillata, emulsione di gomma arabica e olio di vaselina. I noduli che si sviluppavano nel sito dell'iniezione, freschi o induriti in alcool, apparivano macroscopicamente costituiti di una parte centrale o midollare simile a sostanza caseosa, molle, bianca, perfettamente omogenea, che presentava a sua volta nel centro una macchia grigiastra; e di una parte esterna, di color bianco avorio, splendente, resistentissima, che circondava la parte centrale a guisa di un guscio. I noduli di data antica mostravano ancora le due stesse zone, ma i rapporti fra la prima e la seconda erano alquanto mutati, perchè, mentre la prima andava sempre più impicciolendosi e la macchia centrale accennava a scomparire, lo spessore della esterna aumentava contemporaneamente, finchè nei noduli più vecchi la sostanza centrale era scomparsa del tutto e non residuava che un piccolo nodicino costituito da tessuto fibroso bianco splendente. La reazione microchimica per mezzo del solfuro d'ammonio dimostrò che la zona centrale conteneva ancora dei granuli di calomelano, che venivano trasformati in solfuro nero dal solfuro di ammonio, e che la zona corticale era imbibita di bicloruro, per cui appariva alla reazione colorata intensamente in nero. Nei noduli vecchi, nei quali il calomelano era scomparso da parecchi giorni, non si aveva più la reazione nella zona corticale, il che avveniva nei conigli e nelle cavie dopo 10-15 giorni dall'iniezione.

All'esame istologico i noduli di data recente erano costituiti da un accumulo di leucociti, in modo da simulare una raccolta acuta purulenta, la quale però non era nettamente delimitata, ma andava gradatamente perdendosi nel connettivo vicino. Nella parte centrale del focolaio era sparsa grande quantità di granuli di calomelano. Nei tumori di età più avanzata veniva formandosi una sottile capsula di connettivo di nuova formazione costituito per organizzazione di elementi immigrati dalle vicinanze. I granuli di calomelano erano notevolmente diminuiti. A misura che i noduli diventavano più vecchi, la capsula di connettivo neoformato andava sempre aumentando, fino ad invadere tutto il focolaio, ed i granuli di calomelano diminuivano sempre, fino a scomparire completamente.

Come si vede, le conclusioni a cui viene l'A. riguardo alla natura del processo locale che si svolge in seguito alle iniezioni e al meccanismo di assorbimento del calomelano, sarebbero le seguenti:

Il calomelano, iniettato nei tessuti, vi provoca una reazione infiammatoria a lento decorso, che incapsula il calomelano come un corpo estraneo, mentre questo, per azione dei liquidi dell'organismo, va lentamente trasformandosi in bicloruro di mercurio, e sotto tale forma viene assorbito. Il De Michele adunque dimostrò vera l'ipotesi dello Scarenzio, che il calomelano si trasformi in bicloruro di mercurio per azione dei cloruri alcalini del sangue.

Se non che a questo punto sorge spontanea la domanda: la trasformazione del calomelano è dovuta semplicemente ad una reazione dei liquidi dell'organismo, o ad essa prendono anche parte gli elementi dei tessuti? Il che vale a dire: i leucociti, che accorrono subito dopo l'iniezione attorno ai granuli di calomelano, hanno semplicemente lo scopo di circondare questo corpo straniero che penetra nei tessuti, oppure prendono anch'essi parte attiva alla trasformazione del preparato insolubile?

Risulta da numerose esperienze fatte con l'introduzione di polveri inerti nei tessuti, che i leucociti hanno una parte importantissima nell'assorbimento delle materie granulari. Essi accorrono in grande numero attorno ai corpi estranei, li circondano, e, per mezzo del loro potere fagocitico, li inglobano e per la via della corrente linfatica li trasportano a grandi distanze dal punto di penetrazione. Così sappiamo che granuli di cinabro, d'amido, d'inchiostro di china, ecc., introdotti

nel cavo peritoneale, dopo breve tempo (1) si trovano nelle ghiandole linfatiche retrosternali, ove sono trasportati in gran parte dai leucociti; sappiamo che granuli di sostanze coloranti, introdotti o col tatuaggio o sperimentalmente nel connettivo sottocutaneo, vengono trasportati dai leucociti nei gangli linfatici (2); che la fuligine inspirata per le vie aeree viene trasportata nelle glandole peribronchiali, ove si osservano numerosi leucociti carichi di granuli (3). MEYERSON (4), iniettando nel sacco linfatico di una rana una sospensione acquosa di granuli sottili di cinabro, trovò, dopo qualche tempo, abbondanti granuli nei globuli bianchi del sangue.

Ora il calomelano, prima che abbia subìto la nota trasformazione, si trova nelle condizioni identiche di queste polveri inerti; esso quindi dovrebbe seguire la stessa sorte.

Questo fatto appunto io mi sono proposto di studiare per consiglio del mio illustre maestro, il prof. BIZZOZERO, che qui pubblicamente ringrazio, unitamente ai suoi assistenti dott. SACERDOTTI e dott. MUSCATELLO, per i consigli e gli aiuti, di cui con infinita cortesia mi furono larghi.

Per queste ricerche mi sono servito dei comuni animali di esperimento e specialmente dei conigli. Alla questione, se nel caso presente sia lecito applicare all'uomo i risultati ottenuti sugli animali, ha già risposto il DE-MICHELE, notando che i fatti locali osservati nelle cavie e nei conigli corrispondono in modo così perfetto a quelli descritti da SCARENZIO, RICORDI e specialmente dal BALZER nelle poche autopsie eseguite, da convincere l'A. che nell'uomo l'azione locale e generale delle iniezioni di calomelano non è differente da quella ottenuta sugli animali. Io, per mio conto, aggiungerò che interessando a me più la ricerca istologica che la trasformazione chimica del farmaco, mi trovo in condizioni più simili al vero, giacchè, se differenze di chimismo vi possono essere fra l'uomo e gli animali, ben scarse sono le differenze di struttura del tessuto sottocutaneo e del muscolare, ed i numerosi sperimentatori che introdussero sostanze estranee in questi tessuti, osservarono che il modo di reagire di questi è identico negli animali e nell'uomo.

Prima di studiare l'azione del calomelano sui tessuti, bisognava stabilire in modo assoluto se l'eccipiente usato nelle iniezioni potesse avere qualche influenza sull'assorbimento di queste; poteva darsi, per esempio, che l'olio di vasellina, che comunemente si adopera come eccipiente, ridotto in goccioline piccolissime ed assorbito, sotto tale forma, nella corrente linfatica, trasportasse con se qualche granulo di calomelano. Cominciai perciò dall'iniettare nel tessuto sottocutaneo e poi nei muscoli una siringa di Pravaz dei liquidi comunemente usati come eccipienti, cioè olio di vasellina, glicerina neutra mescolata in parti eguali con acqua distillata, una soluzione di gomma arabica (5 centgm. su 1 centimetro cubico di acqua distillata) ed olio d'olive purissimo.

S'intende che tanto i liquidi, come la siringa furono precedentemente sterilizzati; così pure la pelle dell'animale venne rasata per un tratto sufficiente, lavata con sapone, sublimato all'1 $^{0}/_{00}$, alcool e acqua sterilizzata. Praticai dapprima sul dorso del coniglio n. 1 due iniezioni sottocutanee, perfettamente sim-

(1) MUSCATELLO, *Sulla struttura e sulla funzione di assorbimento del peritoneo*. Archivio di scienze mediche, vol. XIX, n. 15.

(2) KREUZBERG, *Ueber die Resorption von Zinnober*. Inaug. Dissertation. Aus dem Patholog. Institut zu Bonn.

(3) RIBBERT, *Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen*. E. Ziegler. Beiträge zur path. Anat. Bd. VI.

(4) MEYERSON. *Zur Pigmentfrage*. Wirchow's Archiv, Bd. 118, Heft 1.

metriche, l'una d'olio di vasellina e l'altra d'olio d'olive. Altre due iniezioni, pure sottocutanee, l'una di soluzione gommosa, l'altra del miscuglio a parti uguali di glicerina ed acqua, furono praticate subito dopo nel coniglio n. 2. In tutti i punti ove vennero fatte le iniezioni, si formarono delle bozze evidentemente costituite dal liquido iniettato; esse però scomparvero tutte in un tempo variabile da 1 a 15 minuti, senza lasciare alcuna reazione apprezzabile all'esame esterno. L'assorbimento del liquido, riguardo al tempo, avvenne nel seguente ordine: L'iniezione d'olio di vasellina scomparve completamente dopo 1 m., quella d'olio di olive dopo 2 m., quella di glicerina dopo 10 e finalmente quella di gomma dopo 15 m. Sugli stessi animali e con gli stessi liquidi furono praticate iniezioni intramuscolari alle coscie nel seguente ordine: Coniglio n. 1, una iniezione di 1 cmc. d'olio di vasellina alla coscia destra; un'altra pure di 1 cmc. d'olio d'olive alla coscia sinistra. Coniglio n. 2, 1 cmc. di soluzione gommosa alla coscia destra, 1 cmc. del miscuglio di acqua e glicerina alla coscia sinistra. Le iniezioni intramuscolari non diedero luogo a reazione apprezzabile.

Gli animali furono tenuti in osservazione per 5 giorni, senza che in nessuno dei punti ove erano state praticate le iniezioni, sia sottocutanee che intramuscolari, si potesse notare alcuna alterazione da parte dei tessuti. Al 5° giorno i conigli furono uccisi e dai punti delle iniezioni vennero escisi dei piccoli pezzi cuneiformi, comprendenti la cute, il cellulare sottocutaneo e qualche fibra muscolare superficiale per le iniezioni sottocutanee, la cute, il sottocutaneo, ed uno spesso strato muscolare per le intramuscolari. Dei pezzi alcuni furono esaminati a fresco per dilacerazione con l'aggiunta di una goccia di soluzione fisiologica di cloruro sodico, altri induriti in alcool ed in liquido del Müller e quindi inclusi in paraffina. Furono pure asportati dagli animali, e sottoposti all'esame a fresco ed all'indurimento, i gangli linfatici inguinali e lombari.

L'unico risultato che si ottenne dall'esame a fresco, si fu, che nei tessuti, ove vennero fatte le iniezioni di olio di vasellina e di olio d'olivo, si riscontrarono numerose goccioline di questi liquidi, che ancora non erano stati completamente assorbiti. Le sezioni dei pezzi induriti non presentarono altro di notevole che le alterazioni prodotte dalla penetrazione dell'ago, cioè mortificazione dell'epitelio in corrispondenza della ferita, infiltrazione cellulare lungo il tragitto dell'ago nel derma e tra i fasci muscolari. Queste esperienze preliminari adunque dimostrano chiaramente che l'eccipiente ha ben poca influenza nella reazione locale delle iniezioni e che tutta l'azione sui tessuti si deve al calomelano.

Per il mio scopo era adunque indifferente la scelta dell'eccipiente. Avendo però rilevato, dalle suddette esperienze, che l'olio di vasellina viene assorbito più rapidamente dai tessuti che gli altri liquidi, ed avendo notato che, facendo diverse sospensioni con i vari eccipienti, il calomelano sospeso nell'olio di vasellina precipita in un tempo più lungo, ho dato la preferenza a quest'ultimo eccipiente, che è pure quello usato più comunemente nella pratica. Tuttavia, per accertarmi ancora meglio che il risultato delle mie ricerche era esclusivamente dovuto al preparato mercuriale, ho ripetuto tutte le esperienze sostituendo al calomelano una soluzione fisiologica di cloruro sodico.

Per il mio intento, poco m'interessava di stabilire la dose di calomelano da iniettare nei tessuti; preferii perciò di usare dosi piuttosto abbondanti, perchè più facile fosse il rintracciarlo nei tessuti, poco curandomi dei fenomeni generali prodotti dal farmaco sugli animali; pure per mettermi in condizioni più simili al vero, feci anche delle iniezioni con dosi proporzionali a quelle usate per l'uomo, cioè, come ha stabilito De Michele, da $^1/_2$ a 1 centigm. in conigli del peso medio di 1300 grammi.

Qui però conviene osservare che volendo iniettare delle quantità rigorosamente esatte di calomelano, tanto più se si tratta di dosi minime, bisogna tener

conto della quantità del rimedio che rimane aderente al recipiente che lo contiene, alla siringa (pareti del corpo e stantuffo) ed all'ago. Incidentalmente in questo mio lavoro mi sono occupato di determinare quanto di calomelano giunge realmente nei tessuti allorchè noi crediamo fare un'iniezione di 10 centigrammi. A questo scopo riempivo la siringa come se dovessi fare un'iniezione, dopo aver ben bene agitato la sospensione; quindi innestato l'ago, premendo lo stantuffo, versavo il liquido in un vetrino da orologio precedentemente pesato. Allontanavo poi l'olio di vasellina lavando ripetutamente con etere solforico, ed infine pesavo il calomelano. Ripetendo parecchie volte tale procedimento e facendo la media dei risultati ottenuti mi persuasi che il calomelano iniettato di poco oltrepassava i 5 centigrammi, cioè poco più della metà di quello che comunemente si ritiene d'iniettare.

Questo fatto che ho voluto ricordare di passaggio, solo perchè può avere una certa importanza nella pratica, non poteva avere nessuna influenza sulle mie ricerche, perchè come dissi, poco mi interessava di determinare la quantità di rimedio assorbito, ma soltanto il modo come questo veniva assorbito.

Prima ancora di praticare le iniezioni nel tessuto connettivo e nel muscolare, volendo io studiare più specialmente l'azione dei leucociti sui granuli di calomelano, cominciai dal praticare delle iniezioni di calomelano sospeso in olio di vasellina nel peritoneo dei conigli. Si sa infatti dalle esperienze di molti autori e da quelle recentissime di MUSCATELLO, che in questa cavità, a causa delle attive correnti circolatorie i leucociti in brevissimo (soli 5 minuti) tempo possono incorporarsi i granuli di sostanze inerti e trasportarli ai gangli vicini. Era dunque importante vedere se qui i leucociti si comportassero verso il calomelano come verso le polveri inerti.

Inutile dire che le iniezioni furono sempre fatte secondo le rigorose norme antisettiche ed usando la massima precauzione per non ledere l'intestino. I conigli venivano uccisi dopo un tempo vario dall'iniezione, cioè dopo 5-15 minuti, $^1/_2$-1-3-6-12 ore, 1-2-3 giorni; alcuni morirono spontaneamente dopo qualche ora dall'iniezione, altri dopo qualche giorno.

All'esame della cavità addominale, in tutti i conigli iniettati si osservarono dei piccoli cumuli di calomelano, depositati o sulle pareti dell'addome o sulle anse intestinali, i cui granuli erano tenuti strettamente uniti da un denso essudato fibrinoso. I cumuli, nei punti ove aderivano all'intestino, presentavano una colorazione oscura, verosimilmente prodotta dalla trasformazione del calomelano in solfuro di mercurio per azione dell'acido solfidrico dell'intestino. Ad avvalorare questa opinione debbo anche notare il fatto che nei conigli morti spontaneamente ed esaminati dopo qualche tempo, la reazione era molto più intensa.

All'esame microscopico di questi cumuli, fatto per dilacerazione in una goccia di cloruro sodico, si osservava che essi erano costituiti in gran parte da granuli di calomelano tenuti insieme da una sostanza fibrillare, che risultò non essere altro che fibrina. I granuli in alcuni punti formavano degli ammassi considerevoli, in altri erano isolati; molti erano aderenti ad una gocciola d'olio di vasellina o ne erano completamente circondati. Tanto attorno agli ammassi, come attorno ai granuli isolati v'erano numerosi leucociti che sembrava volessero circondare il calomelano, e tra essi qualche cellula endoteliale del peritoneo.

I leucociti erano di due specie: polinucleati la massima parte, mononucleati alcuni scarsi. I polinucleati erano rappresentati da elementi grossi (7-10 μ) rotondeggianti, con protoplasma splendente, con nucleo ora diviso da strozzature in varie sezioni, ora spezzato in 2-3-4 frammenti. I mononucleati erano per lo più linfociti grossi, rotondeggianti ed ovolari, con grande nucleo centrale. Le cellule endoteliali erano grossi elementi poligonali con protoplasma leggermente granuloso specialmente attorno al nucleo, il quale era ovolare e conteneva uno o due

nucleoli. Alcuni leucociti contenevano nel loro interno goccioline di olio di vasellina.

Negli animali uccisi da 5 minuti ad $^1/_4$ d'ora dopo l'iniezione, per quanto abbia ripetuto più volte i'esame, non riuscii mai ad osservare dei leucociti con granuli nel loro protoplasma. Così pure riuscì completamente infruttuoso a tale riguardo in questi animali l'esame a fresco dei gangli retrosternali. Nei conigli invece uccisi dopo mezz'ora il reperto microscopico è identico a quello descritto, solo che, così attorno ai granuli, come anche sparsi fra le maglie di fibrina, si vedono alcuni leucociti che nel loro protoplasma contengono granuli di calomelano. A questa fagocitosi del calomelano partecipano tanto i leucociti polinucleati come i mononucleati. In generale ogni leucocito non contiene più di un grosso granulo di calomelano; raramente si vedono dei leucociti con due o tre granuli, i quali in questo caso sono più piccoli. Alcuni granuli molto grossi, che non possono venire incorporati da un solo leucocito (come osservò il dott. Muscatello per i granuli di carminio) vengono circondati completamente da tre o quattro leucociti, i quali assumono una forma allungata e ricurva, in modo da costituire come un involucro cellulare attorno al granulo. Negli animali uccisi dopo un'ora i leucociti carichi di granuli andavano sempre aumentando, e non solo si riscontravano tra e attorno agli ammassi di calomelano, ma anche nel liquido raccolto con una pipetta dalle parti declivi del peritoneo. Due ore dopo l'iniezione, il numero dei leucociti con granuli raggiungeva il suo massimo. Dopo quattro ore invece (contrariamente a quanto è stato osservato anche da me per le iniezioni di granuli di carminio, in cui i leucociti carichi di granuli vanno sempre più aumentando fino a che tutto il carminio viene trasportato nei gangli), i leucociti con calomelano cominciavano a diminuire; dopo otto ore erano già molto scarsi e dopo 24 non se ne trovava più alcuno. Un fatto degno di nota, nelle iniezioni in cui veniva impiegato come eccipiente l'olio di vasellina, è che quasi tutti i granuli inclusi nei leucociti erano circondati da una gocciola d'olio di vasellina. Mi venne quindi il dubbio che i leucociti potessero solo inglobare quei granuli che, per essere avvolti interamente dall'olio, fossero resi completamente inerti ed incapaci di esercitare una qualunque azione sugli elementi. Ripetei perciò le esperienze nelle stesse condizioni, sostituendo però all'olio di vasellina una soluzione fisiologica di cloruro di sodio ed ottenni lo stesso reperto, cioè dopo $^1/_2$-1-2 ore si osservavano nel cavo peritoneale numerosi leucociti contenenti distinti granuli di calomelano.

Esaminando a fresco per dilacerazione, in una goccia di soluzione al 0.75 di cloruro sodico, i gangli retrosternali e mediastinici degli animali, ove già nel peritoneo si erano riscontrati leucociti con calomelano, anche qui si trovarono granuli inclusi nei linfociti e granuli liberi nei seni linfatici. Il reperto dei gangli andava sempre di pari passo con quello del peritoneo; anche qui, cioè, il calomelano andava aumentando fino a due ore dopo l'iniezione e poi andava gradatamente diminuendo fino a scomparire completamente soltanto dopo due giorni. Un pezzo dei gangli esaminati a fresco fu pure indurito in alcool, incluso in paraffina ed esaminato in balsamo senza colorazione o colorato con ematossilina o carminio alluminoso. Il reperto fu identico a quello ottenuto con l'esame a fresco. Esaminai pure a fresco ed in sezioni i gangli addominali e gli organi interni di conigli uccisi dopo un tempo vario, ma mai mi fu dato riscontrare granuti di calomelano.

Che i granuli inclusi e liberi, osservati tanto nel peritoneo quanto nei gangli, fossero realmente costituiti da calomelano potei accertarmi, anzitutto, per i caratteri fisici, il colore chiaro a luce diretta, oscuro a luce riflessa, la rifrangenza di questi granuli; in secondo luogo, per mezzo di alcune reazioni microchimiche. Mi servii, tanto nei preparati a fresco che nelle sezioni, della tintura di

iodo (poche goccie in un vetrino d'orologio d'acqua distillata), facendone passare una goccia sotto il vetrino coprioggetti. Potei constatare che i granuli, allorchè venivano a contatto con la soluzione iodica, andavano arrotondandosi ed impicciolendo fino a scomparire completamente. Usai pure il solfuro d'ammonio, il quale trasformando il calomelano in solfuro di mercurio, dava ai granuli una colorazione intensamente oscura.

Da questa prima parte delle mie esperienze risulta che i granuli di calomelano, versati nel peritoneo, si comportano, fino ad un certo punto, come i granuli di sostanze inerti; cioè, anch'essi determinano un'immigrazione di leucociti, i quali li circondano, li inglobano e li trasportano ai gangli linfatici. Parte dei granuli di calomelano, come i granuli inerti, può essere anche trasportata ai gangli semplicemente dalle correnti linfatiche, infatti ne troviamo anche liberi nei seni linfatici. *I leucociti adunque hanno per il calomelano una chemiotassi positiva ed un potere fagocitico.*

Ma mentre nelle iniezioni di altre sostanze granulose, i leucociti continuano il loro lavoro di incorporamento e di trasporto fino a che esistono dei granuli nella cavità peritoneale, in modo che, ad esempio, dopo un giorno dall'iniezione troviamo i gangli retrosternali completamente carichi di carminio; nelle iniezioni di calomelano, appena dopo 24 ore non si riscontrano più granuli nè entro i leucociti del peritoneo, nè entro quelli dei gangli, e ciò anche quando cumuli di calomelano esistono ancora nel cavo peritoneale. Inoltre, mentre nelle iniezioni di carminio già dopo 6 ore si trovano numerosi granuli anche nei vasi linfatici del diaframma, nei gangli addominali, nei gangli lombari, nei mesenterici, nel fegato, nelle lacune linfatiche della milza, nel polmone, nel pancreas, nel testicolo (Muscatello) (1), nelle iniezioni di calomelano i granuli non oltrepassano mai i gangli retrosternali e mediastinici.

Come si spiega questo fatto che i leucociti manifestano la loro azione fagocitica sul calomelano soltanto per poche ore dopo l'iniezione e poi cessano di esercitare su di esso questo potere? Bisogna pensare a quanto si è detto in principio, che, cioè, i granuli di calomelano devono considerarsi come sostanze inerti fin tanto che non comincia la loro trasformazione chimica; ma appena il preparato insolubile, per azione dei cloruri dell'organismo, comincia a trasformarsi in bicloruro di mercurio, è naturale che le cose cambino d'aspetto. Per questa trasformazione, dopo qualche ora dall'iniezione, noi abbiamo nella cavità del peritoneo una certa quantità di bicloruro di mercurio, il quale non può fare a meno di esercitare la sua azione tossica sugli elementi.

Che così stieno le cose, io mi sono potuto convincere esaminando al tavolo di Schultze, alla temperatura di 37°-38°, i preparati ottenuti dilacerando in cloruro sodico cumuli di calomelano, tolti dagli animali, uccisi dopo un tempo vario dall'iniezione intra-peritoneale. Dopo mezz'ora dall'iniezione, cioè quando i leucociti cominciano ad inglobare il calomelano, potei sorprenderne molti, i quali possedevano ancora i loro movimenti ameboidei, e ciò tanto fra i leucociti che circondavano il calomelano, come fra quelli che ne erano più distanti; però *non mi è mai riuscito di vedere in movimento un solo leucocito contenente granuli di calomelano.* Dopo 1 e 2 ore dall'iniezione i leucociti in movimento sono ancora numerosi, quelli contenenti granuli di calomelano sono sempre immobili; dopo 4 ore i leucociti in movimento cominciano a diminuire e per lo più si trovano lontani dal calomelano, quelli che lo circondano sono

---

(1) Lavoro citato.

tutti inerti. Dopo 12 ore tutti i leucociti che si vedono nei preparati ottenuti dilacerando i cumuli di calomelano sono immobili; solo nel liquido peritoneale estratto dalle parti declivi si può osservare qualche leucocito in movimento.

Allorchè dunque comincia la trasformazione del calomelano, i leucociti più vicini ad esso e specialmente quelli che ne hanno introdotto qualche granulo nel loro protoplasma, ne rimangono avvelenati e muoiono dopo brevissimo tempo.

La trasformazione quindi avviene in principio nell'interno dei leucociti, ma ben presto il nuovo prodotto formatosi uccide gli elementi, e l'ulteriore trasformazione si deve ai liquidi dell'organismo. E ciò, per le iniezioni intraperitoneali, non avviene soltanto nel peritoneo, *ma anche nei gangli retrosternali* e *mediastinici*; infatti dopo un certo tempo (48 ore), non troviamo più granuli di calomelano nè entro nè fuori dei leucociti, mentre che, se sottoponiamo dei pezzi di gangli alla nota reazione col solfuro d'ammonio, assumono una colorazione oscura, il che dimostra che essi sono imbevuti di bicloruro di mercurio. Dopo queste esperienze era naturale supporre che qualche cosa di analogo avvenisse per parte dei leucociti nelle iniezioni di calomelano fatte nel tessuto sottocutaneo e nel muscolare. Le ricerche successive dimostrarono però che in questi tessuti le cose accadono alquanto diversamente.

Praticavo dapprima iniezioni di 20 centgm. di calomelano sospeso in 1 centgm. di olio di vasellina o di una soluzione di cloruro sodico nel tessuto sottocutaneo della coscia destra di un coniglio e, dopo un tempo vario di 5-10-15 minuti, $^1/_2$-1-2-4-12 ore, 1-2-4-8-15 giorni facevo una piccola incisione sull'animale vivente nel punto dell'iniezione ed estraevo una piccola parte del materiale iniettato, se ancora vi si trovava, e qualche pezzo del tessuto circostante, per sottoporlo all'esame a fresco in cloruro sodico. Per le iniezioni datanti almeno da un giorno dei piccoli pezzi o dei noduli interi escisi furono anche fissati in alcool, inclusi in paraffina e sezionati al microtomo. Altrettanto facevo per le iniezioni intramuscolari.

Le alterazioni macroscopiche ed istologiche prodotte nei tessuti dalle iniezioni di calomelano furono così bene descritte da De-Michele, che io non farei altro che un'inutile ripetizione se io volessi minutamente esporle. Per ciò che riguarda allo scopo delle mie ricerche, debbo osservare che, tanto nelle iniezioni sottocutanee, come nelle intramuscolari, sia che mi servissi come eccipiente dell'olio di vasellina o del cloruro sodico, mai mi venne fatto di osservare dei leucociti contenenti granuli di calomelano.

Nelle iniezioni recenti, da 5m. a $^1/_4$ ora, attorno ai granuli di calomelano si osservavano scarsi leucociti, i quali andavano man mano aumentando a misura che l'iniezione diventava più vecchia. Le iniezioni di un giorno presentavano già una forte infiltrazione di piccoli elementi, i quali circondavano completamente il calomelano e formavano attorno ad esso come una barriera. Nelle iniezioni di 5 giorni che avevano tutto l'aspetto di veri ascessi, gran parte dei leucociti, specialmente quelli più vicini al calomelano, erano alterati in modo da essere appena riconoscibili e, verso la parte esterna del focolaio, cominciava a formarsi un tessuto connettivo, che costituiva come una specie di capsula attorno al nodulo. Nei focolai ancora più vecchi il tessuto connettivo veniva sempre più a sostituirsi ai leucociti, fino a che questi venivano a scomparire interamente. Allo stesso tempo, come aveva già osservato il De-Michele, l'ammasso centrale del calomelano andava facendosi sempre più piccolo, fino a scomparire del tutto.

Ciò che è interessante però si è che il calomelano, in tutte le sezioni fatte sui noduli di diverse età, appariva sempra circoscritto o da un accumulo di leucociti o da uno strato più o meno denso di tessuto connettivo, ma mai un granulo di calomelano all'infuori del focolaio.

Vennero pure esaminati a fresco ed in sezioni in paraffina i gangli linfatici inguinali, lombari e dorsali corrispondenti ad ogni iniezione. Anche questo esame, ripetuto più volte, con la massima cura, riuscì completamente negativo; mai un granulo di calomelano nè entro nè fuori dei leucociti potè essere rintracciato. Al contrario, già dopo due giorni dall' iniezione, pezzi di gangli immersi in recipienti di solfuro d'ammonio, chiusi ermeticamente e lasciativi fino a precipitare al fondo, assumevano una colorazione oscura, dimostrando così in essi la presenza del mercurio.

Nelle iniezioni sottocutanee ed intramuscolari di calomelano adunque i leucociti non possono esercitare il loro potere fagocitico e non hanno, nella trasforzione del calomelano, che una parte puramente passiva, accorrendo semplicemente a circoscrivere il corpo straniero penetrato nei tessuti.

A differenza di quanto è stato notato nel peritoneo, nel tessuto sottocutaneo e muscolare la trasformazione del calomelano si compie nel sito dell' iniezione ed in nessun'altra parte dell'organismo.

Da che questa diversità nel modo di comportarsi dei leucociti a seconda del luogo dell'iniezione? Per spiegarci tale fatto bisogna ricordare quanto differiscano le condizioni di circolazione del peritoneo da quelle del tessuto sottocutaneo e muscolare, e quanto sia più rapido l'assorbimento nel primo. MUSCATELLO infatti trovò dei granuli di polveri inerti iniettati nel cavo peritoneale dopo solo 5 minuti nei gangli retrosternali, trasportativi dai leucociti. Nel connettivo sottocutaneo al KREUZBER ed a me non riuscì di vedere leucociti con granuli prima di 24 ore. Nel peritoneo quindi i leucociti, che, appena introdotto il corpo straniero, fuoriescono dai vasi sanguigni e forse anche dai piccoli follicoli linfatici sparsi nel peritoneo (MUSCATELLO), accorrono subito sui granuli di calomelano, se li incorporano e li trasportano ai gangli anche prima che il calomelano abbia il tempo di trasformarsi in bicloruro di mercurio e di esercitare la sua azione venefica sugli elementi. Appena però la trasformazione comincia, cessa la fagocitosi e quindi il trasporto dei granuli.

Nel tessuto sottocutaneo e specialmente nel muscolare, l'assorbimento è più lento, i leucociti impiegano un tempo maggiore ad arrivare sul calomelano, e quando vi giungono, una piccola parte di questo è già trasformata in sublimato, così che gli elementi ne restano avvelenati prima che possano esercitare la loro azione fagocitica.

Anche qui la prova di questo fatto mi fu fornita dall'esame al tavolo di Schultze dei leucociti che si osservarono attorno al calomelano. Cominciai l'esame dopo tre ore almeno dall' iniezione, poichè prima riusciva difficile rintracciare degli elementi fra il calomelano, e lo ripetei per le iniezioni di 6-12-24 ore, 2-5 giorni. Mai mi riuscì di vedere un leucocito in movimento.

Dai risultati di queste ricerche possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1. *Il calomelano ha chemiotassi positiva sui leucociti e può essere da essi fagocitato, fintantochè non comincia la sua trasformazione in bicloruro di mercurio. Appena ciò avviene, continua il potere chemiotassico del calomelano, cui si associa quello del sublimato, ma cessa il fagocitismo.*

2. *Il fagocitismo quindi si verifica solo nelle parti dell'organismo ove le correnti circolatorie sono molto attive ed i leucociti raggiungono il calomelano prima che questo cominci la sua trasformazione.*

3. *Nella cavità peritoneale, che risponde appunto a tali condizioni, i leucociti, per qualche tempo dopo l'iniezione possono incorporarsi i granuli di calomelano e trasportarli anche nei gangli retrosternali e mediastinici, ove avviene la successiva trasformazione.*

4. *Nel tessuto sottocutaneo e nel muscolare i leucociti circoscrivono semplicemente il calomelano, ma non lo fagocitano nè lo trasportano, per cui la trasformazione avviene esclusivamente in sito ed è dovuta ai liquidi dell'organismo.*

V.

Istituto psichiatrico della R. Università di Messina

Prof. R. COLELLA

Sulla patogenesi delle atrofie muscolari

E DEI DISTURBI PSICHICI NELLA TABE DORSALE

[616.8]

La tabe dorsale costituisce sempre uno degli argomenti più interessanti in nevrologia. Essa vi occupa, in effetti, un posto considerevole e, di più, malgrado i moltissimi lavori ai quali ha dato luogo, essa non è ancora in ogni punto completamente chiarita.

La opinione dei patologi è lungi dall'esser unanime circa la origine e la natura della malattia, circa la filiazione delle alterazioni e la fisio-patologia dei sintomi che essa può presentare.

È sopra due argomenti assai discussi e che mantengono ancora questioni gravi, l'atrofia muscolare e i disturbi psichici nella tabe dorsale, e soprattutto sulla interpretazione che tali sintomi autorizzano a ritenere dal punto di vista della loro patogenesi, che noi intendiamo richiamare più specialmente l'attenzione.

Osserv. I. — Uomo di 47 anni; ulcera e infezione sifilitica a 22 anni. A 26 anni dolori laceranti nelle estremità inferiori. A 28 anni diplopia. A 46 anni pesantezza nelle gambe e difficoltà nel cammino; disturbi della urinazione. A 47 anni paralisi e disturbi trofici negli arti inferiori; incontinenza dell' urina; diplopia e diminuzione del potere visivo.

Dal 1892 al 1893, rigidità riflessa delle pupille, paresi dei muscoli oculo-motori, emianopsia e alterazione del fondo dell'occhio, nistagmo. Disturbi dell'udito e del gusto. Disturbi della sensibilità tattile nelle estremità inferiori, tronco, antibraccio destro. Dolori lancinanti, continue parestesie. Accessi di dispnea e di tosse; incontinenza dell' urina. Paralisi amiotrofica degli arti inferiori, con reazione degenerativa e diminuzione delle masse muscolari. Abolizione dei riflessi patellari e dei riflessi cutanei. Poli-adenopatia inguinale, latero-cervicale, sottomascellare. Edema delle estremità inferiori. Decubito. Negli ultimi tempi: illusioni e allucinazioni. Stato lipemaniaco; idee deliranti di persecuzione. Confusione di idee; indebolimento mentale. — Muore nel marasma, in seguito a infiltramento siero-purulento nella gamba destra, il 6 febbraio 1893.

Esame istologico nervoso centrale e periferico e dei muscoli:

Nevrite parenchimale, assai circoscritta o in fase iniziale in alcuni nervi spinali intra-muscolari delle estremità inferiori; alquanto più intensa nella più parte dei nervi

spinali cutanei; più evidente ancora in alcuni dei nervi cranici (oculomotore comune, abducente, trocleare, ottico).

Radici spinali anteriori, nella regione lombare e dorsale inferiore della midolla, con alto grado di degenerazione; poche fibre normali, nel resto connettivo e aumento di nuclei. Numerose formazioni globulari di varia grandezza, con grande affinità, segnatamente per l'ematossilina eosinica; se ne riscontrano ancora nel m. spinale e nei nervi periferici. Frequenti focolai necrotici nell'area radicolare, limitati alla periferia da un fitto addensamento di tali globuli.

Radici spinali posteriori, quasi completamente distrutte.

Forte pigmentazione e atrofia di alcune cellule dei gangli spinali.

Degenerazione grigia assai intensa dei cordoni posteriori della midolla spinale. Cellule gangliari delle corna anteriori di apparenza normale, salvo un piccolissimo numero di esse con vacuoli e alterazione pigmentale, così nel segmento cervicale, come in quello dorso-lombare.

Atrofia pigmentaria e granulazioni adipose nei nuclei dell'oculomotore comune, ipoglosso, abducente, limitate a pochi elementi gangliari.

Nel *mantello cerebrale*, segnatamente sulle circonvoluzioni parieto-occipitali e frontali, atrofia e degenerazione di molti elementi ganglionari, così nel corpo cellulare, come nei prolungamenti protoplasmatici e nervosi. Alterazioni istologiche, del pari, delle fibre nervee, delle cellule nevrogliche, dei vasi sanguigni.

Atrofia e degenerazione nei *muscoli* dell'anca e delle estremità inferiori, assai intense nelle fibre muscolari dello psoas e iliaco, estensore comune delle dita, peronieri; meno avanzate nei muscoli delle cosce (retto anteriore, grande adduttore, bicipite) e nel gastrocnemio, flessore delle dita, tibiale anteriore.

Osserv. II. — Uomo di 45 anni, grandi eccessi venerei; strapazzo intellettuale e patemi di animo; non alcoolismo nè sifilide. Antecedenti neuro- e psicopatici nella famiglia. — Dolori folgoranti nella testa e negli arti da 15 anni, e aumento dell'energia sessuale. Da 8 anni diminuzione della forza visiva, amaurosi progressiva. Da 6 anni condotta incoerente, deficienza di vivacità e di energia, in lui audace e ardente per lo innanzi. Nessuna incoordinazione dei movimenti.

Dal 1896 al 1897 paresi dei muscoli oculomotori; la visione è completamente scomparsa (degenerazione grigia del nervo ottico). Notevoli disturbi segnatamente della sensibilità cutanea e muscolare; parestesie, dolori trafittivi e costrittivi. Crisi gastriche. Talvolta leggiera incontinenza di urina. Sparizione dei riflessi patellari. Lieve incoordinazione delle estremità superiori e inferiori.

Sensazioni visive, uditive, olfattive e della sensibilità generale falsamente interpretate, le quali hanno determinato disturbi intellettuali da circa 2 anni. Lipemania consecutiva; delirio di persecuzioni; indebolimento mentale.

Sulla guida dei fatti climici e dei reperti anatomo-microscopici innanzi riferiti. noi proporremo le seguenti conclusioni principali :

1. Nella tabe dorsale si possono osservare lesioni multiple, non soltanto da parte dei centri nervosi, ma ancora da parte dei vari nervi e di altri organi all'infuori del sistema nervoso.

In tali alterazioni, così della midolla spinale, del tronco e del mantello cerebrale, come delle radici spinali, dei nervi periferici e dei muscoli, devesi ricercare la chiara interpretazione e dei sintomi fisici (disordini della motilità, della sensibilità, dei riflessi, dei sensi specifici, vasomotorî e trofici), e dei sintomi psichici da noi constatati.

2. Si possono avere, nella tabe dorsale, paralisi amiotrofiche gravi ed estese, le quali non riconoscono per causa nè un'alterazione atrofica delle cellule ganglionari delle corna anteriori della midolla spinale, nè lesioni apprezzabili, infiammatorie o degenerative, dei nervi periferici.

Queste paralisi amiotrofiche debbono ritenersi sotto la dipendenza di un'alterazione primitiva, generalizzata e profonda, delle radici anteriori della midolla spinale, anatomicamente costituita da nevriti parenchimali, e da focolai necrotici disseminati nelle radici spinali medesime.

3. Nella tabe dorsale si riscontra non di rado uno stato mentale particolare, caratterizzato da un delirio di persecuzione che, nel suo decorso segue progressivamente la evoluzione anatomica della tabe, alla quale è intimamente unito.

Questo delirio esordisce con uno stato lipemaniaco. Esso è secondario, si organizza a poco a poco, a misura che gli organi di senso sono attaccati, è innestato sopra disturbi sensoriali indubitabili: le funzioni sensoriali false forniscono nozioni false, e queste porgono gli elementi per la costituzione del delirio.

Tali idee deliranti si associano, d'ordinario, ad uno stato di debolezza mentale più o meno considerevole.

4. Secondo ogni probabilità, nelle lesioni segnatamente delle vie sensitive, nei nervi periferici, nella midolla spinale, nel tronco cerebrale; e nelle lesioni del cervello, in quelle regioni della corteccia, dove tutte le impressioni venute dal di fuori acquistano la modalità psichica (circonvoluzioni parieto-occipitali) e dove si fondono e si sintetizzano tutti i prodotti di queste aree corticali sensoriali (circonvoluzioni frontali), devesi ricercare la spiegazione sufficiente dei sintomi psichici (disordini della percezione, della ideazione, della memoria, della coscienza, ecc.), osservati nella malattia sulla qaale abbiamo richiamata l'attenzione.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. TRIMANI *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° agosto 1898. Vol. V-M (Fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica psichiatrica di Genova, diretta dal prof. E. MORSELLI

PAROSSISMI ALCOOLICI ED EPILETTICI

pel dott. N. BUCCELLI

aiuto della Clinica, dirigente la sezione Malattie nervose nell'ospedale Pammatone

L'associazione tra alcoolismo ed epilessia costituisce un'evenienza tutt'altro che rara. Tutte le osservazioni degli autori, tutte le statistiche, l'esperienza clinica quotidiana lo confermano. Questo fatto appare ben naturale quando si consideri che l'epilessia nei suoi aspetti multiformi è « un proteo delle degerazioni », come il Tonnini si esprime, e l'alcoolismo è della degenerazione un fattore causale ed un'espressione delle più gravi, frequenti, comuni.

Più spesso alcoolismo ed epilessia sorgono parallelamente, come due tristi piante sviluppate sul comune terreno della degenerazione. Come questa provoca nei centri superiori condizioni di fatale deterioramento, la sindrome epilettica vi trova la sua ragione di essere, e non solo nelle sue particolarità accessionali, ma anche in tutto il suo corredo permanente. Così nasce la deficienza morale, che non solo sta a base dell'alcoolismo, ma di tante altre tendenze depravate che all'alcoolismo si accompagnano.

D'altra parte è noto quale grande importanza spetta all'alcoolismo dei progenitori quale momento eziologico dell'epilessia. Le statistiche di Gowers (1), di Moreau de Tours (2), di Voisin (3), di Tonnini (4), di Savage (5), di Feré (6),

(1) *Epilepsie.* Trad. franc. Paris, 1885.

(2) Cit. da Morselli *Aggiunte all'art. malattie mentali*, nel vol. VI del Trattato di medic., dir. da Charcot, Brissaud et Bouchard.

(3) *Leçon cliniq. sur les maladies mentales.* Paris, 1883.

(4) *Le epilessie.* Torino, ed. Bocca.

(5) *Some of the relationships between epilepsy and insanity.* Brain, Gennaio 1887.

(6) *Les épilepsies et les épileptiques.* Paris. Edit. Alcan., 1890.

di Bourneville (1), lo hanno messo fuori dubbio. Secondo il Savage questo sarebbe anzi il fattore eziologico di maggior valore nella maggior parte delle epilessie svoltesi fin dalla prima età.

Questo fatto è del resto acquisito alla scienza da molto tempo e trova conferma pur troppo nella quotidiana esperienza. Invece è di data più recente l'altro fatto, pur esso omai dimostrato, specialmente per opera di Legrain e Sollier, che l'alcoolismo degli ascendenti è capace di creare nei discendenti tendenze alcooliche analoghe a quelle dei procreatori. Indagando gli antecedenti di molti alcoolisti si può mettere in evidenza questa trasmissione ereditaria della mala abitudine (alcoolofilia ereditaria) generalmente per via diretta, più raramente per via collaterale. Negl' individui epilettici, discendenti da soggetti alcoolisti, questa trasmissione ereditaria è tanto più agevole in quanto è facilitato dalla grande diminuzione di resistenza che i centri regolatori oppongono verso l'insorgere e stabilirsi di tendenze immorali.

Nè è riconosciuta meno la grande influenza che l'alcool esercita quale momento causale prossimo diretto degli attacchi epilettici. Feré opina che l'alcool non sia probabilmente sufficiente alla produzione dell'epilessia, ma soltanto capace di favorire enormemente la predisposizione dell' individuo verso di essa: altri invece, e sono la maggior parte, riconoscono all'alcool un'efficacia diretta sulla produzione dell'epilessia, in modo che si avrebbe una forma di questa, che si potrebbe ben chiamare « *epilessia alcoolica* ».

Magnan ha infatti dimostrato che iniettando assenzio nelle vene di cani si aveva la produzione di convulsioni epilettiformi (2). Ma più che queste esperienze di laboratorio, che potrebbero impugnarsi sia per la differenza enorme nella costituzione dei centri cerebrali dell'uomo e del cane, sia perchè le condizioni d' intossicazione sono pure assai diverse, vale l'esperienza clinica giornaliera, la quale dimostra che vi sono soggetti rimasti sani fino ad un'età adulta, anche avanzata, non ostante traumi del sistema nervoso multiformi e nei quali, ad una data epoca, appaiono degli attacchi di epilessia, i quali cessano per non più riapparire quando si sospenda assolutamente l'abitudine alcoolica; e *soltanto* cessano con questo mezzo. Spesso questi attacchi, pur rivestendo i caratteri generali dell'epilessia,hanno qualche particolarità che imprime loro come un marchio speciale.

Gli accessi di epilessia alcoolica sono infatti ordinariamente parziali, invadono cioè uno o più arti, in questo caso generalmente una metà del corpo: inoltre questi accessi presentansi talora con coscienza intatta od obnubilata semplicemente, oppure la coscienza è risparmiata in sulle prime fasi dell'accesso e viene sospesa solamente in sul finire di esso. Ma — e lo dimostrerò con alcuni casi da me raccolti e che cito in seguito — non è men vero che si possono avere episodi convulsivi dell'epilessia non dissimili da quelli dall'epilessia comune. È degno a questo riguardo altresì il fatto che l'uso dei bromuri in questi casi non riesce che poco o nulla efficace a sedare l' intensità e la frequenza delle crisi. Riesce più utile in questi casi unire la somministrazione degli ioduri: però l'unica terapia razionale è la causale. Si vedono allora — e ciò mi occorse parecchie volte — crisi convulsive epilettiche, ripetentisi da molto tempo, inutilmente curate con dosi anche assai elevate di bromuri, cessare in pochissimo tempo *definitivamente* colla sospensione assoluta delle bevande alcooliche: non solo, ma svanire presto anche dei fenomeni neuropsichici esistenti nei periodi intervallari, rivestiti in parte dei caratteri della nevrosi, in parte di quelli dell' intossicazione alcoolica.

(1) *Contr. à l'étude de la démence épil.* Arch. d. Neurol., 1881.
(2) Negli Annales méd.-psych., 1871, serie V, t. V, p. 516.

Si hanno dunque ragioni fondate per ammettere veramente una specie di epilessia dovuta all'alcool, nella quale questo giuoca la parte di causa necessaria e sufficiente per la sua produzione.

In un'altra serie di casi non è possibile escludere assolutamente l'influenza di momenti predisponenti, ereditari od acquisiti: ma essi possono, ad una severa indagine, apparire di valore molto ridotto, talora anche trascurabile. Ad ogni modo in questi casi è innegabile, che tali fattori predisponenti sono resi attivi unicamente dall'azione tossica, mentre son rimasti latenti, inefficaci dinanzi ad altri e gravi e ripetuti momenti stimolanti dei centri cerebrali. Che l'alcool infatti qui pure figuri come fattore causale essenziale, lo si ricava dal fatto che a poco valgono i sedativi soliti a riescire efficaci nell'epilessia, e che la sindrome accessuale cessa solo completamente colla soppressione delle abitudini alcooliche.

Ma sono altresì a ricordarsi alcune manifestazioni accessuali, che s'impiantano sopra il terreno della intossicazione cronica od acuta e che hanno tutti i caratteri degli atti impulsivi epilettici, più o meno istantanei o protratti, in vicinanza od in sostituzione degli attacchi comuni e dei quali faccio qui sotto menzione.

Finalmente mi occorre ricordare delle condizioni favorevoli allo svolgersi delle tendenze alcooliche create dall' epilessia, che indicano un altro rapporto tra questa e l'alcoolismo. Sono le speciali alterazioni psichiche che si presentano negli epilettici all'avvicinarsi specialmente dell' attacco accessuale, ma anche nel periodo susseguente a questo, che spingono il soggetto verso l' alcool in modo accessionale. Mi riservo di aggiungere qualche osservazione sul meccanismo di produzione di tali eccessi legati alle esplosioni ricorrenti dell'epilessia più tardi quando riferirò alcuni di siffatti casi deducendoli dalla mia statistica.

Si vede dunque come molteplici sieno i legami che uniscono epilessia ed alcoolismo. O che l'uno e l'altro sorgano davvicino e rappresentino due frutti della triste labe degenerativa o che l'uno sia effetto — diretto od indiretto — dell'altro o viceversa, i due fenomeni morbosi vanno spesso di conserva. Anzi, come del resto nel modo di funzionare di tutte le cause che possono essere invocate ad agire nella produzione della patologia nervosa, per una specie di circolo vizioso, bene spesso la causa si fa effetto e viceversa. Così in caso di epilessia alcoolica si avrà dopo un certo tempo note della degenerazione psichica acquisita legata all'intossicazione, e quindi maggiore facilitazione all'aggravarsi delle tendenze alcooliche: così alla loro volta le abitudini alcooliche, accentuando le condizioni morbose de' centri cerebrali superiori, accentueranno lo stato della nevrosi.

Mi sia permesso qui una parola sulla fisionomia di alcuni di quei parossismi alcoolici, talora multiformi nella sindrome psichica che li accompagna, ne'quali male è districabile ciò che appartiene all'epilessia da ciò che è dovuto all' intossicazione.

Il MAGNAN (1), osservando che spesso l'epilessia può accompagnarsi ad altre forme neuro-psicopatiche, ritiene che queste si mostrano ben definite rispetto a quella, in modo per es. che complicandosi col male comiziale un incidente vesanico o la sindrome propria di un'intossicazione, sia sempre bene rilevabile ciò che appartiene a ciascuna espressione morbosa. Così non solo i fenomeni di una forma melancolica o maniaca o confusionale o stupida permarrebbero dirimpetto agli attacchi epilettici, anche se non a forma convulsiva, ma anche il delirio che può accompagnare o sostituire questi attacchi, non può confondersi con i fenomeni deliranti dovuti alla vesania. « Vi è allora, dice quest' illustre alienista,

(1) MAGNAN. *Leç. clin. sur les maladies mentales.* 1892, p. 62, e Arch. de Neur., n. 1, p. 49, 1880.

una coesistenza di due stati morbosi molto differenti, che si complicano senza *giammai* combinarsi, conservando ciascuno i propri caratteri ».

Per verità vi sono dei caratteri in ogni forma nosografica che permettono fino ad un certo punto di segnalare dei confini, stabilire delle differenziazioni, creare delle individualità morbose relative: ma ciò non implica che una forma innestandosi sull'altra, crescendo l'una sul terreno già posseduto dall'altra, non possa subire nel suo aspetto particolare delle variazioni dal suo tipo, dirò così, comune e non possa nascere qualche cosa di ibrido, di meno tipico, di non classico. D'altronde, già *a priori* la considerazione di alcuni dei caratteri differenziali dettati da MAGNAN ci permetterà di ritenere che essi non hanno valore assoluto, ma soltanto probativo. Così chi non sa oggi che il carattere dell'incoscienza e dell'amnesia può qualche volta mancare (epilessia del Samt)? E d'altra parte non succede spesso, nelle forme vesaniche acute e gravi, che il disturbo mentale sia tanto accentuato che gli ammalati paiono agire in uno stato di incoscienza assoluta e non rimanga di essi ricordo alcuno o soltanto una memoria parziale, sommaria?

Così, il carattere della brevità della sindrome psichica dovuta all'epilessia perde molto della sua importanza, quando si considerano le osservazioni recenti di equivalenti psichici anche protratti per settimane e *per mesi* (JANET (1), ALGERI (2), KNECHT (3) Per altra parte l'aspetto svariatissimo che l'epilessia può assumere nelle sue espressioni psichiche, implica una grande difficoltà in singoli casi di poter dire ciò che spetta in un soggetto epilettico ed alcoolista all'epilessia od all'alcoolismo. Dalla forma di malinconia ansiosa accompagnata da allucinazioni terrifiche di tutti sensi, dalle più varie idee deliranti, di peccato, di rovina, di persecuzione, di avvelenamento, ecc., a cui come fenomeno di reazione si oppongono frequenti gli scatti impulsivi i più terribili; dalle forme espansive gaie, con estasi, con delirio mistico, alle forme di stupore e di confusione con delirio allucinatorio terribile e variabile; dagli stati maniaci e submaniaci con agitazione incoordinata, con impulsi violenti, con furore, ai deliri paranoici o paronoioidi, tutto è possibile avere dall'epilessia non meno che dall'alcoolismo.

Appunto a proposito degli stati paranoici o paranoioidi io sono con RONCORONI quando afferma nel suo *Trattato sull'epilessia* che « un certo numero di alienati classificati come paronoici sono epilettici con idee deliranti ed allucinazioni ».

Più volte si osserva infatti in alcuni paranoici come un rafforzarsi accessuale dei concetti deliranti, che subiscono allora come un tentativo di organizzazione, per poi divenire più sbiaditi e slegati. A ben indagare, questi soggetti si trovano spesso colpiti da vertigini: la loro storia parla di atti impulsivi, senza motivi apparenti, in uno stato di apparente incoscienza o subcoscienza; di più hanno nei loro caratteri antropologici delle note degenerative marcate che parlano per la costituzione epilettica. D'altra parte anche in epilettici conclamati possono notoriamente svilupparsi delirî paranoici che si accentuano, si intensificano in corrispondenza del sopravvenire delle comuni crisi epilettiche.

Io posso citare un caso in proposito:

Una ragazza, Luisa Par...., dedita da molto tempo ad eccessi alcoolici (vedi alcuni cenni storici in appresso) in corrispondenza dell'apparire degli accessi, e precisamente alcun tempo prima di essi, aveva senso di peso epigastrico, di tensione allo stomaco, di oppressione nella regione corrispondente: questi disturbi della cenestesi nella sfera di innervazione dello stomaco (non esisteva del resto

(1) *L'automatisme psycol.* Paris - Alcan, 1889 - 52.
(2) *Epilessia larvata,* ecc. Riv. sper. di fren. e med. leg., anno 1889, fasc. 2° e 3°.
(3) Rif. da RONCORONI. Tratt. clinico dell'epilessia. Fr. Vallardi, pag. 256.

alcun disturbo apprezzabile di lesione della mucosa o della motilità gastrica) un po' alla volta andarono facendosi più sensibili nei periodi preaccessuali, senza più scomparire del tutto nei periodi intervallari. D'altra parte l'ammalata preannunziava l'accesso non solo con una grande modificazione del carattere per la spiccata mobilità, irritabilità, perversità, deficienza di critica. Corrispondeva a questi fenomeni morbosi una grande esagerazione del sentimento religioso, o per meglio dire di religiosità come pratica esterna del culto, indicata dalle frequenti invocazioni di Dio, di santi, ecc., dalle lunghe preghiere automaticamente espresse, dalle pose lungamente assunte in atto di contemplazione mistica, dalle frequenti letture di libri ascetici, ecc. Or bene, un giorno incominciarono a svolgersi idee slegate che indicavano il sorgere di un delirio di *invasione*, uno sdoppiamento della personalità.

Già qualche giorno avanti più volte era côlta l'inferma mentre — durante i periodi di grande religiosità — col capo chino stava immobile nell'attitudine di chi è intento ad ascoltare. Le mani poggiavano sul fianco sinistro, sotto la regione precordiale, prementi su di essa. L'inferma ad un dato momento mormorò, guardando sempre in basso, quasi non fosse ella che parlasse, « digli che sei spirito eterno..... e che ora verrà l'epoca della tua *fioritura* » e poi a voce alta guardando in faccia chi la interrogava « qui ho il mio spirito eterno.... ora verrà l'epoca della mia fioritura » (alludendo alle imminenti mestruazioni). Interrogata come e dove lo sentisse questo suo « spirito inspiratore » com'ella si esprimeva, risponde « qui » ed indica sempre la regione di sinistra « egli mi guida suggerendomi sempre ».

Così da quel giorno questi concetti deliranti non svaniscono più completamente, ma subiscono (questo è appunto interessante) in corrispondenza al preannunziarsi dell'accesso, nei periodi prodromici di esso, che corrisponde ordinariamente al ritornare dei mestrui. Allora non una parola *sola* è pronunciata se prima questa non è stata suggerita dallo spirito. Evocando dei ricordi di carattere famigliare, si chiede: « E vostra madre sta ora meglio dei suoi occhi? » La Par.... sommessamente, quasi mormorando « *digli*: mia madre sta benissimo e non ha bisogno di medici e di medicine », poi ad alta voce: « mia madre sta benissimo e non gli abbisognano nè medici nè medicine ». Alcune volte ancora lo spirito pare voglia parlare direttamente lui, ad alta voce, per bocca dell' invasa; allora chiedendo spiegazioni alla Par.... di qualcuna delle parole espresse, ella sorridendo, direi, di compassione risponde: « *non sono io che ho parlato!* ».

Più notevoli sono ancora i periodi di mutismo, che ordinariamente precorrono di poco all'esplosione dell' accesso, durante i quali evidentemente lo spirito non vuole che si parli.

È allora che l' inferma accusa le più alte sensazioni in rapporto al suo stomaco, il quale si gonfia « sotto l' influenza dello spirito », che cerca di non offender con movimenti troppo rapidi del corpo e che non vuole esser disturbato da alcuno con rumori di persone vicine a lei. Ed è allora precisamente che coincidono gli impulsi al bere, che naturalmente nella Clinica non vengono soddisfatti, provocando così dei moti di ira violenta, che spesso hanno reso necessario la fissazione a letto della malata. Alcune volte finalmente questo spirito le ha imposto atti violenti e — si noti bene — sempre ciò accadde in coincidenza più o meno precisa ai periodi preaccessuali. Una volta, siccome una malata affetta da idiozia fatuamente sorrideva, lo spirito dissele « ecco che ride di te » ed ecco slanciarsele contro la Parol.... con gesti di chi è deciso a colpire. Un' altra volta una malata ruppe dei vetri nella sala clinica ed ella sentì lo spirito che enfiandole il petto le disse: « e tu che cosa aspetti? » ella si tolse una scarpa e ne ruppe altri cinque o sei. Un' altra volta che la suora di servizio non aveva potuto accontentarla, lo spirito le suggerì « dille che a te ci penso io » e sic-

come ella cercò di ostacolare al consiglio lo spirito parlò dicendo un sacco di insolenze.

In questi ultimi tempi il delirio è andato via via fissandosi, facendosi anche più unitario, meno slegato, tendendo ad acquistare carattere di persistenza: ma sempre — anche tuttora — esso acquista una vivacità di gran lunga più spiccata quando debbono sopravvenire delle crisi epilettiche, che ora si sono quasi regolarmente legate alle ricorrenze mestruali: nei periodi intervallari esiste sì ma molto più scolorito.

Ora chi saprebbe qui negare un nesso tra la nevrosi accessuale nelle sue esplosioni conclamate ed i fenomeni deliranti? Evidentemente le allegorizzazioni delle speciali sensazioni abnormi della cenestesi che si riflettono nelle varie zone di innervazione viscerale hanno servito di prima pietra di fondamento alle creazioni deliranti. Le irritazioni centrali, probabilmente provenienti dai campi corticali da cui origina il pneumogastrico, insieme alle eccitazioni delle zone, in cui hanno sede le immagini motrici della parola e di quelle che presiedono ai campi di innervazione dei muscoli deputati ad esprimerla articolandola, centrifugandosi hanno pôrto il primo materiale ai concetti deliranti. Se questi hanno trovato la loro fase di sviluppo maggiore in coincidenza degli accessi epilettici, o meglio precorrendo gli stessi, non è legittimo ammettere che essi dovessero rappresentare le prime fasi di un eccitamento corticale, che diffondendosi ed intensificandosi, doveva dar luogo poi alla crisi accessionale epilettica?

Perchè se anche questi concetti deliranti hanno in secondo tempo posto salde radici nella coscienza del soggetto e si sono, per così dire, resi indipendenti dalla fase accessionale, che ha creato le prime condizioni favorevoli al loro sviluppo, esse però hanno continuato a trovare un periodo di intensificazione, di maggiore vivacità, di più forte colorimento in coincidenza con il ritornare di queste condizioni patogenetiche. Le quali forse, anche aggravandosi la nevrosi, hanno lasciato, anche svanito l'accesso, delle traccie costanti.

Ma d'altra parte chi potrebbe dissimulare la parte che spetta a delle intime condizioni centrali? E chi potrebbe metter fuori questione l'influenza tossica? Se pure spetta all' epilessia la parte maggiore nell' origine di questa speciale sindrome psichica, ed è stata essa che le ha dato il primo impulso a svilupparsi, come mai, senza ammettere delle condizioni intime dei centri cerebrali, si potrebbe spiegare la grande rarità del quadro fra tanto spesseggiare di epilettici? L'azione tossica è ancora meno da escludersi quando si faccia caso della grande efficacia che essa ha di risvegliar disturbi sensoriali di ogni sorta, della sensibilità generale e di tutta la cenestesi.

Nè bene riesce afferrabile il valore del momento epilettico limitandolo da quello alcoolico in quelle sindromi accessuali con grandi atti impulsivi, che, dietro stimoli alcoolici, si sviluppano su individui che paiono avere caratteri predisponenti all'epilessia (ma che *non ebbero mai delle forme dichiarate esplosive*); sindromi che sono state recentemente illustrate dal Marro (1) e che sono caratterizzate, oltre che dagli scatti violenti, da un grande oscuramento della coscienza, con ipomnesia od amnesia assoluta, con fenomeni di irritazione psicosensoriale, nelle quali mal si potrebbe dire se si tratti piuttosto di una *ebrietas* anormale da un delirio sensoriale alcoolico o di un vero delirio acuto epilettico. Nè questa difficoltà di differenziazione può apparirci non naturale quando si tenga a mente che secondo i concetti odierni dottrinali l'epilessia, piuttosto che una unità morbosa unica indipendente, è da considerarsi come una sindrome legata ad un dato meccanismo patogenico, che può svilupparsi nelle più diverse condizioni, sotto l'azione di fattori molteplici, l'alcool compreso.

(1) Marro. *Il processo Romboli.* Ann. di Fren. e scienze affini, 1891.

E' dunque troppo schematico il concetto che il Magnan ha svolto nelle sue lezioni. Certamente in un individuo epilettico presentandosi dietro accessi alcoolici, ad esempio, terrori notturni caratteristici, visioni paurose, illusioni della sensibilità generale e specifica di carattere noto, delirii; e mantenendosi il ricordo dei fatti coincidenti con questi fenomeni morbosi della psiche, si saprà ben determinare il prodotto dall'alcoolismo sul terreno epilettico. Questa è anzi forse la evenienza più comune in caso di complicazioni dell'alcoolismo colla epilessia. Ciò non toglie però, come sopra è stato accennato, che molte volte i fatti non corrono per nulla in una maniera così semplice.

Alle evenienze summenzionate a conferma di questa asserzione, non sarà male aggiungerne ancora un'altra, sulla quale sia Harris (1) che Feré (2) hanno richiamato l'attenzione, ammonendo i pratici di non essere troppo proclivi a battezzare come alcoolisti individui che sono condotti agli ospedali in uno stato stuporoso, trattandoli come tali e basandosi specialmente sull'odore di alcool che emana da essi. Spesso infatti in questi soggetti lo stato stuporoso non è dovuto all'alcool, o solo gli è dovuto indirettamente, vale a dire che esso sussegue ad un accesso epilettico dall'alcool provocato. Ma vi è di più: alcuni casi consimili riferentisi a soggetti trovati sulla pubblica via, con apparenza di ubbriachezza profonda, non rappresentano che casi di stupore epilettico, che si è svolto indipendente da qualunque accesso convulsionario e come equivalente di questo.

Si capisce quanta importanza pratica abbia questo fatto, quando si consideri che allo stato stuporoso non è raro che si possa accompagnare la più varia fenomenologia psichica di natura epilettica, con manifestazioni pericolosissime.

Visto così le connessioni svariate che ha spesso l'epilessia coll'alcoolismo, e le difficoltà che non di rado sorgono nel potere vagliare l'influenza dell'uno e dell'altra, allorchè coesistono in uno stesso soggetto, valendomi di un largo numero di epilettici osservati ho voluto studiare in essi il rapporto cronologico fra gli accessi epilettici e le manifestazioni parossistiche dell'alcoolismo.

Ho potuto raccogliere 224 casi di epilessia, in parte da me osservati direttamente, in parte non visti da me, ma registrati in rispettive storie cliniche, conservate nell'Archivio di questa Clinica psichiatrica. Di questi 126 erano uomini, 87 donne; 86 erano al di sotto del decimo anno di età, 58 al di sopra, ma inferiori al ventesimo, 80 superiori a questo limite di età.

Quelli del	1°	gruppo	erano	così divisi:	48	uomini e	38	donne
»	2°	»	»	»	34	»	24	»
»	3°	»	»	»	44	»	36	»
					126	»	98	»

Ho trovato negli individui del primo gruppo 9 soggetti con tendenze alcooliche bene accentuate fra i maschi, 2 in quelle delle femmine, 14 fra i maschi del secondo gruppo, 3 fra le femmine, 23 fra quelle del terzo gruppo di cui 6 fra le femmine e 17 fra i maschi.

Complessivamente sono adunque 46 casi di individui con tendenze alcooliche fra i maschi e 11 fra le donne. Da queste cifre appare anzi tutto notevole la assai più grande percentuale dei maschi rispetto alle femmine; in secondo luogo l'alta percentuale di alcoolisti già nel 1° gruppo, ma specialmente nel 2°, in modo da aversi un valore proporzionale quasi forte come nel 3°, vale a dire

(1) Harris. *On the diagnosis and treatment ofapparent drunkenness.* S. Barth' hosp. rep. 1878, p. 257, vol. IV.

(2) Feré. *Epilepsie et epileptiques*, p. 335.

nel gruppo delle persone adulte. Questo fatto è spiegabile per il precoce apparire delle tendenze alcooliche fin dall'età più giovane.

Tra i 9 casi del 1° gruppo, due appartengono ad epilettici divenuti alcoolisti tre il 6° ed il 7° anno di vita, 4 appartengono a soggetti in cui le tendenze alcooliche avevano cominciato a manifestarsi già prima del 9° anno di vita, 2 tra questo e il 10°: in un caso le tendenze alcooliche erano apparse già ben manifeste al *4° anno* di vita e trattavasi di una bambina. Notevole è il fatto che in ben 6 fra questi casi l'alcoolismo era ereditario. Il primo apparire delle tendenze alcooliche aveva preceduto il manifestarsi delle nevrosi in 4: in 5 era apparso ad un periodo variabile di tempo, dacchè l'epilessia aveva già dato crisi accessuali. In 2 fra questi ultimi casi, il primo manifestarsi dell'alcoolismo avvenne bruscamente, con un vero parossismo alcoolico potente, che coincideva cronologicamente col periodo successivo quasi immediato ad un primo accesso.

Notizie altrettanto precise circa il primo esordire degli accessi alcoolici non posso dare per gli epilettici del 2° gruppo. Soltanto potei assodare che sopra i 14 maschi, 6 avevano manifestato la tendenza all'alcool assai prima del 10° anno d'età, ciò che era avvenuto anche per *tutte* e *tre* le femmine dello stesso gruppo: che in 4 l'alcoolismo esplose favorito da momenti emotivi di carattere depressivo. In periodi di tempo quasi immediatamente preaccessuali, l'alcoolismo sarebbe comparso per la prima volta parossisticamente in 2 casi, in 3 casi le prime tendenze alcooliche sarebbero apparse in periodi immediatamente successivi agli attacchi epilettici.

I primi parossismi alcoolici si sarebbero manifestati in 7 casi già prima di qualunque crisi epilettica. In tutti questi 7 casi ed in altri 3 di questo gruppo si avevano ascendenti alcoolisti. In altri 4 casi prima ad apparire fu invece l'epilessia: nei rimanenti 6 casi il rapporto fra il primo presentarsi delle due sindromi morbose non era possibile ad assodare.

Nel 3° gruppo i dati anamnestici sono ancora più incerti e limitati. Mi è stato soltanto possibile precisare che in 8 fra i 17 maschi l'alcoolofilia era decisamente ereditaria, lo era in 4 fra le femmine; che era apparsa fin prima del 10° anno, in 11 dei maschi, in 3 fra le femmine; che aveva cominciato ad apparire già prima di qualunque crisi epilettica in 9 casi; in 7 dopo che la nevrosi già erasi manifestata: in 7 in epoca non precisata. In 4 casi in cui si ebbe un apparire brusco dell'alcoolismo, il primo accesso precedè immediatamente l'esplodere di un accesso alcoolico in 5 casi: lo seguì a breve distanza in 7.

Tra i 224 casi io non ne potei trovare che 5 in cui fosse da ritenersi l'alcool come causa apparentemente unica dell'epilessia: e dico apparentemente, perchè non ignoro che forse nessuna indagine, per quanto precisa, dettagliata, sia pure scrupolosa, può escludere mai il dubbio che altri motivi latenti possano aver influenzato lo sviluppo dell'epilessia. Io quindi desidero non essere frainteso a questo riguardo, dicendo *epilessia di origine alcoolica.* Intendo, così dicendo, significare che in questi casi nessun momento ereditario, nessuna causa acquisita, nè prossima nè remota, nessun motivo predisponente è stato possibile mettere in evidenza ed in rapporto all'esplosione della malattia. Certo nessuno potrà mai escludere che un nucleo morboso latente, che un *quid* predisponente possa, pur essendo sfuggito allo sguardo attento del clinico, essere preesistito: però potremo dire che, fino a prova contraria, per quanto è stato possibile investigare, l'alcool fu la causa unica, sufficiente e necessaria della malattia, secondo tutte le apparenze almeno e lasciandoci guidare dagli stessi criteri che ci servono nell'apprezzamento dei momenti eziologici in tutta la patologia.

Il primo di questi cinque casi rifletteva un fanciullo di 8 anni che durante una festa di nozze potè vuotare più che 50 centilitri di vino marsala Ben presto erano sopravvenuti fenomeni soporosi, poi ben presto fenomeni convulsivi diffusi

esorditi dalla mano sinistra, ma presto propagati agli arti e alla faccia sì a destra che a sinistra. Queste crisi convulsive si ripeterono tre volte lasciando nell'intervallo il bambino in preda ad un profondo stato subcomatoso. La coscienza durante le crisi era completamente scomparsa: al primo accesso si ebbe anche schiuma alla bocca, morsicatura di lingua, piccola perdita di urine. Al mattino susseguente, 14 ore circa dopo l'esordire del primo attacco, si risveglia stanco, un po' confuso, ma del resto nulla presentando di anormale. L'anamnesi non ha messo in rilievo alcun precedente ereditario, all'infuori della nonna materna morta cardiopatica, avendo presentato prima fenomeni emiplegici probabilmente in seguito ad embolismo cerebrale. Il bambino non aveva sofferto sino allora che di morbillo: aveva una costituzione robustissima. Sono omai trascorsi *sei* anni da quell'incidente e nulla più venne osservato che potesse richiamare anche lontanamente il semplice dubbio dell'epilessia, non ostante che il timore della famiglia e del medico curante abbia spinto questa ad una vigilanza scrupolosissima, e non ostante che il bambino abbia, durante questi sei anni, sofferto un trauma psichico di estrema violenza, avendo incontrato grave pericolo di annegamento.

Nel secondo caso trattavasi di una fanciulla, Giacinta R., d'anni 11, la cui anamnesi famigliare e individuale potè essere esaminata minutamente in via ascendente e collaterale senza essersi potuto rilevare alcunchè di notevole. Essa venne inviata al mio Ambulatorio di Pammatone dal dottor MAGGIANI. In seguito all'ingestione di parecchi bicchierini di *chartreuse* (11 maggio 1894) la bambina fu colta da uno stato di apparente profonda ubbriachezza, interrotta ben presto da trisma fortissimo, schiuma alla bocca, movimenti convulsi diffusi a tutto il corpo, la faccia compresa, con perdita assoluta di coscienza ed amnesia successiva *completa*. Ai fatti convulsivi era seguito un periodo stuporoso interrotto due volte da uno stato di sonnambulismo, durante il quale la fanciulla moveva rapidamente, automaticamente per la casa e, disordinata negli abiti ed ad ora avanzata com'era, voleva escire di casa per andare a scuola. Anche di questo periodo sonnambolico la memoria era *assolutamente* mancante. Quando, quasi ventiquattr'ore dopo, la coscienza era completamente ritornata, la fanciulla non accusava che un profondo grado di cefalea alla nuca, che persistè per tutto il giorno susseguente. Questo caso è assai dimostrativo perchè, mentre la fanciulla potè stare *tre* anni in condizioni del tutto fisiologiche, non presentando mai nulla che potesse accennare ad epilessia, pur avendo subito in questo frattempo una grave infezione scarlattinosa e traumi psichici violenti (dissesti finanziari in famiglia, fuga del padre da casa, ecc.), presentò un secondo accesso *in tutto simile al primo* non appena si fu indotta a riprendere l'uso, sebbene moderatissimo, di alcoolici i quali fino dal primo accesso aveva completamente abbandonato. Un anno è passato ancora dopo questo secondo eccesso, senza che nulla si sia mai presentato di morboso sotto questo punto di vista.

Nè meno interessante mi pare il terzo caso il quale riflette una donna di 32 anni, la cui conformazione fisica e psichica, i cui antecedenti ereditari e i precedenti individuali non potevano prestare alcun importanza come momento predisponente all'insorgere della epilessia, la quale era apparsa in questo modo strano.

La donna (Maria Picol....), per insistenze di una signora presso la quale si recava a lavorare in qualità di sarta, incominciò a bere qualche bicchierino di vermouth, dapprincipio prima della colazione e del pranzo, ma poscia anche nei periodi intervallari. Così le cose procedettero per una ventina di giorni, quando improvvisamente un pomeriggio del gennaio 1896, dopo una più copiosa ingestione di alcoolici, la donna incominciò ad avvertire come un violento stiracchiare di una metà sinistra della faccia, poi ben presto un intenso offusca-

mento della vista, quindi perdita di coscienza, movimenti convulsi diffusi, periodo stertoroso, insomma tutta la completa fenomenologia di un accesso comune convulsivo. Di questi accessi parecchi si ripeterono nei giorni susseguenti in numero di *uno a tre* per giorno (mantenendo sempre lo *stesso aspetto fenomenologico*), non ostante l'uso di bromuri associati ad altre dosi, statigli prescritti da un sanitario fino dal primo giorno. Soltanto essendosi venuto a conoscere il momento causale ed a sopprimerlo completamente coll'abolizione di ogni bevanda alcoolica, ogni fenomeno convulsivo cessò quasi immediatamente nè più mai riapparve traccia di esso, come mi viene riferito dal medico di casa dott. MARUGO.

Un quarto caso mi è presentato da un capo operaio, Antonio Buf... di anni 44, da me visto in consulto col dott. BERTOLOTTO, del quale la anamnesi era *completamente* muta.

Quest'uomo ebbe un primo accesso epilettico all'età d'anni 22, il secondo all'età di 29 anni, il terzo all'età di 31 anni, il quarto a 33 anni, il quinto a 44 anni. Il primo, il secondo ed il quinto accesso furono semplici attacchi convulsivi iniziati dalla metà destra del corpo con conservazione della coscienza per un certo tempo dell'attacco: al terzo ed al quarto, agli attacchi di natura convulsiva precedenti si accompagnarono deliri allucinatorî post-convulsivi. Ognuno di questi accessi insorse dopo un'ingestione più che mediocre di alcool.

L'ultimo accesso — essendosi questo relativo abuso di alcool protratto per alcuni giorni — fu preceduto da un ripetersi di *assenze* e vertigini, che prima mai si erano presentate; così pure il periodo stuporoso successivo si è mostrato notevolmente più protratto. Negli intervalli questo individuo, che non presenta alcuna nota fisica degenerativa, appare un'individualità psichica completamente normale.

Un caso analogo è il quinto, riscontrato in un uomo di 51 anno, del quale, è inutile ripeterlo, nulla offre d'importante l'indagine anamnestica famigliare ed individuale. In seguito ad un abuso di alcool questo soggetto, Andrea Pert..., da Sestri Ponente, ha improvvisamente un giorno presentato una serie di attacchi convulsivi di cui uno fu seguito da spiccate tendenze impulsive.

Il bromuro a dosi elevate somministrate all'infermo nessun miglioramento aveva apportato nel rinnovarsi degli accessi, quando il sanitario venne a sapere che lagnandosi l'ammalato di grande prostrazione fisica e psichica durante gli intervalli degli accessi, gli venivano apprestate dalla famiglia volentieri bevande alcooliche, che bastò sopprimere per avere ben presto ragione di qualunque attacco.

Come si vede in alcuni di questi casi, oltre che dai risultati negativi delle indagini, il concetto eziologico è corroborato dal criterio terapeutico; in altri si ha il ripetersi dei fatti morbosi immediatamente dopo il fattore eziologico alcool, nè da altra parte si ha per altri fattori di nessun'altra specie. Questi casi dimostrano che vi può essere una forma di accessi epilettici tipici legati ad introduzione di alcool nell'organismo, in opposizione di quella forma illustrata specialmente da GOWERS (1), dipendente soltanto per via indiretta dall'alcool, dovuta cioè a neoformazioni meningee e corticali dall'alcool prodotte e che si presenta ordinariamente sotto forma di epilessia parziale.

All'obbiezione che si potrà fare a proposito dell'età dei due primi malati, favorevole alla produzione di quelle condizioni patogenetiche che stanno a base dell'epilessia — sieno semplicemente condizioni di eccitamento corticale o di eccitamento da una parte ed inibizione dall'altra — è facile rispondere con il lungo periodo di vita susseguito a quell'accesso.

---

(1) Loc. cit

Nel primo caso nessun analogo accesso si manifestò, non ostante che cause di varia sorte non siano mancate: nel secondo si ripetè, e collo stesso aspetto, soltanto quando si ripetè lo stesso stimolo, l'alcool.

Per lo meno è necessario ammettere che, ove esista un fattore morboso nascosto dinanzi a qualunque indagine, sia solo l'alcool capace a risvegliarlo e renderlo manifesto. Questo è a dirsi di quelle sindromi accessuali dianzi accennate, in tutto simili ad equivalenti epilettici, quando siano risvegliate dall'alcool in soggetti che non presentano alcuna delle note comuni dell'epilessia, ma che pure offrono predisposizione congenita od acquistata.

Noi ne vedemmo quest'anno un esempio in un farmacista, Angelo Mic..., uscito da questa Clinica il 14 febbraio scorso, dopo qualche mese di degenza in essa. Questo giovane spesso dopo ingestione di quantità di alcool anche scarsissime è preso da un impulso a correre, ora per le vie della città, ora uscendo da essa ed avviandosi per le strade di comunicazione coi paesi vicini, dove, dopo periodi di ore ed anche di giorni di incoscienza, si ritrova, con sua grande meraviglia, non ricordando alcunchè di ciò che gli è accaduto od avendo appena un ricordo sommario del periodo in cui questo vero automatismo ambulatorio incominciò a manifestarsi (1). Susseguono alcuni giorni di confusione, spesso anche di eccitazione, di irritabilità, qualche volta stati di agitazione maniaca con fenomeni psico-sensoriali.

Il Mic... è gravato di eredità neuropsicopatica: la madre, dopo di avere presentato segni di alienazione mentale, si suicidò a 28 anni. Egli stesso fu sempre un eccentrico, di carattere bizzarro, ma buono, gioviale, altruista. Non presentò mai alcun sintoma che potesse mettersi in rapporto colla epilessia conclamata.

In casi consimili a quelli precedentemente esposti si tratta più che di vero stato epilettico permanente, non rilevabile d'altronde con delle stigmate di natura persistente, di episodi epilettici accessionali, di *incidenti* epilettici, in cui l'azione provocatrice ha più influenza che l'azione predisponente.

Queste crisi epilettiche che si sviluppano isolate, solo per siffatto stimolo richiamano per analogia quei parossismi nervosi che si sviluppano in alcune donne dietro stimoli morali e *soltanto* per questi stimoli, rappresentati ordinariamente da vivi patemi improvvisi.

Ogni pratico conosce di queste donne che non presentarono mai alcuna nota dell'isterismo e che una, due o più volte nella loro vita, dietro una notizia improvvisa dolorosa, dietro una vista penosa, ecc., presentarono un parossismo nervoso che spesso è battezzato per una crisi isterica, mentre ha tutti i caratteri di un accesso epilettico tipico. Il trauma morale è dunque capace a far sorgere momentaneamente, in queste individualità deboli, sia pure con una predisposizione nevropatica, lì per lì, le condizioni patogenetiche dell'epilessia, le quali scompaiono senza lasciare traccia a lungo persistente nell'organismo mentale e fisico.

Dai cenni che precedono risulta che nessuno dei soggetti, nei quali ritengo che l'esplodere degli attacchi fosse dovuto per massima parte all'influenza tossica, era dato all'alcoolismo da molto tempo, che in nessuno esisteva un'abitudine alcoolica cronica. Già *a priori* questa dovrebbe far ammettere l'azione di gravi momenti predisponenti, in quanto l'alcoolismo cronico è indice sempre di uno stato mentale degenerativo, come quello che ha d'uopo per sostenersi di una grave deficienza degli alti poteri inibitorî che si oppongano alle perverse tendenze e le raffrenino.

In questo caso — ed è quello di gran lunga più frequente — alcoolismo

(1) Un caso consimile è stato descritto da Souques: *Automatisme ambulatoire chez un dipsomane*, Arch. de Neur., 1892.

ed epilessia sorgono parallelamente sul terreno della degenerazione, pur influenzandosi reciprocamente e favorendosi nel loro progressivo sviluppo.

D'altra parte essendo bene spesso l'alcoolofilia di questi soggetti epilettici ereditaria, trova nell'ambiente domestico delle condizioni favorevolissime a vieppiù rendersi forte e profonda. Più volte il padre o la madre alcoolisti sorridono *di soddisfazione*, vedendo che « il figlio suo non è degenere dai genitori, che a lui pure il vino piace e col vino non potrà fallire una costituzione robusta ».

Ma pure a proposito di questi degenerati, che si mostrano alcoolisti, e talora sfrenati, fin dalla prima epoca della fanciullezza, prima di divenire epilettici conclamati, è pur spesso rilevabile questo fatto: che molte volte già preesistono agli accessi comuni le note tipiche, di natura fissa, dell'epilessia, delle anomalie nel modo di pensare, di sentire, di volere, nel carattere, che indicano come la nevrosi è per lo meno in latenza.

Molti di questi alcoolisti precoci derivando, come fu detto, da ascendenti egualmente alcoolisti, i segni dell'eredità similare si fanno evidenti prima di quella dissimilare.

In un'altra serie di casi alcoolismo ed epilessia seguono quanto al loro modo di manifestarsi un rapporto cronologico inverso. Fanciulli o giovani rivelatisi epilettici cominciano a presentare delle tendenze alcooliche, molte volte esordite da un'occasione qualsiasi e quindi divenute irrefrenabili.

Sono soggetti che fra un'intervallo e l'altro vanno in cerca di qualsiasi mezzo per potere alcoolizzarsi, che non rifuggono da qualunque artifizio ignominioso pur di soddisfare la loro morbosa passione, alla quale non possono, nè cercano, nè desiderano di opporre alcun ritegno e che non credono affatto riprovevole, e di cui non sentono il menomo rimorso.

Così bene spesso succede in questi epilettici che a partire dalla nuova fase caratterizzata dall'esordire dell'alcoolismo si inizia un periodo di degenerazione rapidamente progressiva, in modo tale che mentre la nevrosi non pareva avesse leso gran che la mentalità del soggetto, questa si dimostra quasi in modo acuto e profondamente compromessa. Questo fatto si rende specialmente evidente nei soggetti epilettici fanciulli, fra i quali è dato osservare, non solo in coincidenza cogli eccessi, e precisamente dei periodi consecutivi a questi, oppure agli attacchi epilettici, dei periodi di grande deterioramento mentale, specialmente nei riguardi della memoria emotiva. Si presentano così dei periodi più o meno protratti di grande ottusità intellettiva, mentre ordinariamente l'intelligenza è più che mediocre: talora anche delle fasi di sonnolenza continua accompagnata da irritabilità e perversità straordinarie.

L'influenza dell'alcool si fa risentire — più o meno presto e pronunciata — in quasi tutti i casi miei sulla frequenza ed intensità degli accessi, che divengono fra loro più ravvicinati, più accentuati in tutte od in alcune delle loro fasi. È singolare anzi questo modo d'influenza varia pei diversi individui, sugli attacchi: mentre per ogni individuo essa si può dire costante, vi è nella particolare maniera di esplicarsi un grande polimorfismo.

Più spesso ho trovato, particolarmente nei fanciulli, esagerazione del periodo stuporoso, talora anche attacchi sonnambulici, specialmente nelle notti successive agli eccessi alcoolici.

In alcuni soggetti epilettici di questa età appare anzi un fatto anche più singolare, vale a dire la trasformazione della natura degli eccessi motorî in crisi puramente psichiche, con le note dell'epilessia. Questo fatto non avviene ordinariamente d'*emblée* ma per gradi. Il soggetto che prima presentava degli attacchi puramente psicomotorî, comincia ad avere intercalati degli episodi di vertigine e di assenze; poi queste si vanno rendendo più frequenti, mentre gli ac-

cessi convulsionari si rendono più rari; in seguito alle assenze ed alle vertigini si accompagnano degli stati psichici più complessi, movimenti deambulatorî automatici, impulsi incoscienti, sindromi maniache e stuporose, allucinatorie e malinconiche che tendono a stabilirsi come espressione unica degli accessi epilettici.

Negli individui adulti che diventano abitudinari dell'alcool accade invece più spesso che agli attacchi convulsivi si sommino episodi psichici di natura epilettica: il più spesso questi susseguono agli attacchi motorî, talora però stanno a sè e susseguono immediatamente l'esagerazione dell'abitudine etilitica, in forma di attacchi di manìa *cum furore*, in cui l'epilettico si abbandona a straordinari atti di violenze e di ferocia. Queste sindromi di aspetto speciale si intercalano ordinariamente fra accessi psicomotorî comuni autonomi, divenuti più frequenti od anche non influenzati. Molti degli individui epilettici condotti al manicomio sono dei soggetti che durante un certo tempo, talora assai lungo, hanno potuto vivere presso le rispettive famiglie, in mezzo alla società, poichè non presentavano a quando a quando che delle scariche motorie comuni, con intervalli di salute più o meno apparente: soggetti che hanno potuto anche accudire all'esercizio di professioni più o meno elevate, e che ad un dato momento essendo intervenuta l'abitudine alcoolica, ad eccessi più o meno ravvicinati si sono visti incogliere da parossismi psichici pericolosi legati o intercalati alle solite crisi convulsive.

Ricordo un tale Giovanni Bianc...., ora trentenne, ricoverato nella Clinica psichiatrica, che fino a qualche mese fa non presentò che quando a quando degli attacchi convulsivi motorî a lunghi intervalli. La lieve eccentricità di carattere collegata a facile emotività non gli impedì di prestare per molti anni l'opera sua come fattorino di una casa di commercio. Però già negli anni precedenti essendosi lasciato cogliere dalle tendenze alcooliche aveva presentato una volta in precedenza di un attacco, delle manifestazioni epilettiche in forma di automatismo ambulatorio.

Ma ultimamente, durante una serie di nuovi eccessi, scoppiò dapprima un gruppo di crisi convulsive, tra loro riavvicinate, e poscia uno stato di *grande male*, che rese necessario il ricovero dell'ammalato al manicomio.

Nei casi precedenti le manifestazioni accessuali della nevrosi e quelle dell'alcoolismo acuto non hanno fra loro un rapporto costante quanto al tempo in cui si mostrano. Bene spesso negli individui or ora menzionati, in cui i parossismi alcoolici provocano una intensificazione delle crisi epilettiche, queste possono susseguire anche immediatamente ogni nuovo eccesso: ma insomma non vi è nulla in ciò che indichi un rapporto cronologico determinato, stabile: come meno vi è in quei casi in cui l'accumularsi delle cause tossiche non agisce che indirettamente e a distanza di tempo sull'apparire delle crisi.

Così non è in tutta un'altra serie di casi, in cui il ripetersi degli eccessi alcoolici è legato come in via di subordinazione al ritornare degli attacchi e nei quali questi devono però figurare specialmente come effetto, sia pure indiretto, dell'epilessia.

Ricercando nell'anamnesi di molti epilettici, specialmente di quelli che sono colpiti a lunghi intervalli dagli attacchi, si trova che da parecchio tempo ciascuno di questi era preceduto da un periodo prodromico anche di parecchi giorni, in cui il soggetto diveniva di umor nero, di carattere eminentemente irascibile, di una emotività esageratissima, avvertendo come un senso di malessere generale, indefinito, profondo, progressivo, un sentimento di penosissima prostrazione fisica e mentale, talora anche di profonda angoscia, ansia precordiale, cefalea gravativa, unita ad un certo obnubilamento della coscienza, qualche volta accompagnata da fenomeni illusorî ed allucinatorî, e che le prime tendenze alcooliche ripetono la loro origine appunto da uno di questi periodi. Un giorno,

all'avvicinarsi di un nuovo attacco, l'ammalato ha sentito il bisogno imperioso di domandare all'azione dell'alcool un malaugurato soccorso contro queste penose condizioni della sua cenestesi. Ha incominciato a bere ora vino, ora liquori, per *sostenersi, per trovare un po' di forza, per farsi coraggio.* Alle prime volte l'attacco, generalmente agevolato nella sua insorgenza, tronca le tendenze: l'ammalato subisce la sua crisi, rimane anche più esausto del solito, ma presto ritorna nelle sue condizioni solite di apparente salute. Ma, un poco per volta, gli eccessi alcoolici sono divenuti più precoci in raffronto all'iniziarsi dei sintomi prodromici dell'accesso, la resistenza verso l'alcool si è fatta d'altra parte maggiore, ed ecco allora costituiti dei veri periodi di alcoolismo periodico, legato nel suo apparire al preannunziarsi dell'accesso epilettico e terminantesi in esso. A questo punto gli accessi si sono generalmente complicati di fenomeni psichici svariati, ora anche in forma di episodi maniaci, melancolici, confusionali, perduranti più o meno a lungo o del tutto effimeri. Da questa nuova fase della malattia si è intanto stabilito — per effetto dell'epilessia — un alcoolismo parossistico, subordinato agli accessi.

Fra i molti casi ne cito due soli. Un tale Giuseppe P.... visto da me prima insieme col prof. Morselli e poscia dal prof. Livierato, era stato côlto (morì lo scorso anno in età di 54 anni) da un primo accesso psicomotorio completo all'età di 11 anni: accessi consimili si ripeterono poi a lunghi intervalli (anche di parecchi anni) senza che nei periodi interacessuali rimanessero nello stato psichico delle note morbose salienti, fatta eccezione di una certa irritabilità psichica specialmente sotto l'influenza dei cambiamenti atmosferici. Trasferitosi nell'America del Sud, aveva contratte delle abitudini, moderatissime del resto, di qualche bevanda spiritosa in uso in quei paesi. Gli accessi non mutarono fisionomia nè acquistarono caratteri di intensità maggiore fin verso il 42° anno di età. Incominciarono allora ad apparire come premonitorî degli stessi dei lunghi periodi prodromici costituiti da una grande cefalea fronto-parietale, amiostenia, ottundimento mentale, cardiopalmo, ansia precordiale, peso epigastrico, irritabilità psichica. L'infermo cominciò a sentirsi trasportato per le bevande alcooliche, le quali nei primi tempi ebbero l'effetto di favorire l'esplodere dell'accesso, che del resto nulla perdette delle sue note caratteristiche, nè mutò nella sua gravità. Col ripetersi di nuovi attacchi preceduti da analoghi fenomeni prodromici, l'insorgenza delle tendenze irresistibili all'alcool si ripeterono. L'accesso però non era accelerato nel suo comparire; invece poco alla volta insorsero modificazioni profonde nella sua fisionomia. Invece dei soliti attacchi convulsionarî si svilupparono delle vertigini precedute da allucinazioni visive semplici, in forma di striscie luminose semoventisi in forma spirale, con un movimento acceleratissimo dinanzi ai due occhi. L'infermo tornò allora a Savona, sua patria. Le crisi non si modificarono e gli eccessi alcoolici irresistibili si ripeterono in coincidenza coi periodi prodromici fattisi anche più protratti. L'infermo aveva coscienza dell'immoralità e della perniciosità delle sue tendenze: cercò di sostituire qualche bevanda amara, ma inutilmente « perchè, diceva egli, io mi sento allora bisogno di *bevande forti* ». Presto si svilupparono dei fenomeni morbosi attinenti al fegato, che crebbero rapidamente quando l'infermo cominciò a darsi ad alcoolici anche nei periodi intervallari, finchè sopravvenne la morte col quadro completo della cirrosi atrofica.

Il secondo esempio riflette un caso di cui più sopra è stato fatto menzione a proposito degli stati deliranti protratti innestati sull'epilessia.

Par.... Luigia, ora ricoverata in questa Clinica, discende da una famiglia sovraccarica di eredità neuropsicopatica. È sorella di un alcoolista sfrenato, figlia di padre morto di *delirium tremens* a 38 anni. Ebbe un primo accesso convulsivo fin dall'epoca dell'allattamento: pare che accessi in forma di assenze e ver-

tigini si ripetessero poi nella fanciullezza, narrando la madre che era costretta a proteggere la fronte della bambina per evitare dannose conseguenze di frequenti cadute. Così la Par.... raggiunse i 18 anni, quando per la prima volta comparvero le mestruazioni: ricomparvero allora attacchi convulsivi violenti e protratti: questi erano preannunziati da una grande esagerazione del sentimento religioso, da un senso di grande depressione, da una straordinaria impulsività. Già prima però la malata era divenuta di carattere violento, eccentrico, mutevole, testardo, talchè guai alla madre se l'avesse contrariata! Fu appunto all'avvicinarsi di un nuovo accesso che la Luigia cominciò a prendere qualche bevanda spiritosa, dapprima chiedendola a qualche vicina di casa, poi cercando qualunque modo, non escluso il furto, per procurarsi i mezzi di comprarla, infine ricorrendo alle osterie, dove sedevasi presso i tavoli circondati da uomini dell'infimo strato sociale, passando da una combriccola all'altra, finchè sopravvenendo l'ubbriachezza o l'accesso si abbandonava in un angolo in preda all'una od all'altro. In questo stato più volte venne ricoverata all'ospedale di Pammatone, donde ordinariamente veniva dimessa uno o due giorni dopo, non presentando, finita la crisi motoria o smaltita la sbornia, che un breve periodo di ottundimento mentale. Ma in questi ultimi tempi gli accessi essendosi resi più frequenti e quindi gli eccessi alcoolici vieppiù intensi e ravvicinati, cominciarono non solo ad accentuarsi i fenomeni morbosi della psiche nei periodi intervallari, ma ad aggiungersi alle semplici crisi motorie delle sindromi psichiche, che ordinariamente seguivano le prime, sotto l'aspetto di periodi di eccitazione, durante la quale in uno stato di apparente coscienza, l'inferma si abbandonava ad alte vociferazioni, reclamando per sè e per la sua famiglia, mostrandosi in preda a fenomeni allucinatorî visivi.

È stato appunto questo sommarsi di siffatte sindromi psichiche che ha determinato un giorno il passaggio di questa malata dalle sale mediche di Pammatone al Manicomio, dove, ricoverata in Clinica psichiatrica, cominciò a manifestare poco dopo il suo ingresso i concetti deliranti di cui è cenno più sopra.

Sopra 51 epilettici con tendenze alcooliche più o meno spiccate, ne rivenni 12, in cui i parossismi alcoolici erano, nel modo ora accennato, legati agli accessi e precisamente così suddivisi: 1 nel primo gruppo, 3 nel secondo, 8 nel terzo; di questi 12 individui 4 erano femmine, 8 maschi: 7 avevano semplici accessi convulsivi, 2 forme convulsive complete e rare forme rudimentali, 3 fenomeni convulsivi seguìti o commisti con epilessia psichica; 2 erano discendenti da alcoolisti, 8 non lo erano; di 2 questo dato anamnestico era male accertato.

Queste cifre parlerebbero per una scarsa percentuale di questi epilettici alcoolisti fra gli individui del primo e secondo gruppo, come fra quelli che sono alcoolofilici ereditari: ciò che indicherebbe come le tendenze alcooliche così originate più che per un germe di predisposizione specifica si sviluppano tardivamente, quasi occasionalmente, vale a dire per grande influenza dello stato psico-fisico speciale creato dalla nevrosi coi suoi parossismi.

Se si richiamano i grandi fenomeni di esaurimento che in tutte le funzioni spesso lasciano i parossismi epilettici dietro di sè, dalla depressione della semplice energia muscolare a quella delle funzioni psichiche in tutte le varie loro forme – intellettive, sensitive, volitive – si comprende *a priori* come una genesi degli eccessi alcoolici consimile a quella procurata dai periodi prodromici degli accessi si deve ammettere per questi periodi consecutivi, presentando e quelli e questi delle condizioni similmente favorevoli.

Pure dico subito che la mia statistica offre dei dati a questo proposito assai inferiori alle proporzioni che io mi sarei aspettato. Infatti non ho trovato fra tutti

i miei 51 individui alcoolisti-epilettici, che *cinque* soggetti i quali presentassero le manifestazioni parossistiche alcooliche in coincidenza colle fasi post-accessuali. In altri *cinque* individui queste tendenze coincidevano con le fasi consecutive all'accesso soltanto in modo instabile, generalmente in epoche lontane da questo, tanto da non potersi concludere per un nesso causale bene definito. Non escludo che la mia statistica possa avere nei suoi dati i difetti inerenti a qualsiasi altra, in cui le oscillazioni casuali non sono equilibrate dal numero altissimo dei casi: ma – ove ciò non fosse – quale potrebbe essere la causa di queste cifre relativamente basse di fronte a quelle che si potrebbero preventivare? Forse non vi è alieno il fatto che tra la depressione di tutta l'individualità del soggetto predomina ordinariamente in questa fase post-accessuale quella delle facoltà volitive: spessissimo vi è una ipobulia così marcata in questi intervalli di tempo – che possono durare anche a lungo – che confina coll'abulia: mancherebbe allora al malato l'energia necessaria per esplicare queste tendenze. Forse vi potrebbe anche influire il fatto che corrisponde a questi tratti di tempo un oscuramento di coscienza che può essere anche assai profondo e che mal permette al malato di ricercare i mezzi più atti a conseguire la soddisfazione delle tendenze, ed anzi di escogitarle come mezzo di sollievo allo stato penoso in cui si trova: ciò che non è nei periodi prodromici. Forse anche vi ha una parte il fatto che in molti casi, anzichè un lento e progressivo accentuarsi della penosa cenestesi, come nelle fasi preaccessuali, avviene un miglioramento rapidamente crescente.

Questo fatto è forse il più importante. Negli accennati *cinque* soggetti, quattro non provavano, finito l'accesso, che era sempre un accesso convulsivo completo, che un grado variabile per individuo di sonnolenza, dopo la quale non restava che una depressione leggera psichica, e più accentuata fisica. In un caso l'impulsione al bere si svolgeva in modo evidentemente automatico, in uno stato di subcoscienza. Era una bambina di 8 anni, figlia di un medico morto a Rivarolo Ligure ed inviatami dal collega dott. A. Cuneo all'Ospedale di Pammatone. Il padre era alcoolista, la madre nevropatica. Prime convulsioni verso il primo anno di età, con sintomi meningiformi, svanite poi senza lasciare traccie di lesioni motorie. Carattere perverso, mobile, impulsivo, violentissima. Gli accessi erano ritornati in numero di 8 a 10 per ogni settimana: al finire di questi la bambina cadeva per alcune ore in uno stato quasi stuporoso: poi, passato questo, incominciava a girare ansiosa per ogni parte della casa cercando a qualunque modo di procurarsi alcoolici, rovistando per ogni parte e finendo più volte per bere l'inchiostro che trovava nella camera dello zio. Poi ricadeva generalmente in uno stato stuporoso o riprendeva senz'altro la coscienza dimostrando di nulla ricordare di ciò che aveva compiuto. Fu ella stessa infatti che una volta chiese alla madre meravigliata come e perchè avesse la faccia imbrattata d'inchiostro.

Era opportuno indagare se fra queste esplosioni di tendenze alcooliche in epilettici si svolgesse per avventura la sindrome *dipsomania* ed, in caso affermativo, se essa stesse a rappresentare un equivalente psichico-epilettico.

È noto che alcuni autori, fra cui specialmente Clouston (citato da Feré) abbiano avanzato e sostenuto questa ipotesi. Roncoroni a questo proposito dice nel suo recente *Trattato dell'Epilessia* (a pag. 304): « Una forma speciale che si può considerare come l'epilessia larvata degli alcoolisti è la dipsomania, che si traduce con violento appetito per gli alcoolici, durante il quale la natura morale è completamente pervertita . . . . nel dipsomane il bisogno è improvviso, irresistibile, brutale, in forma schiettamente accessuale »; ed altrove (a pag. 309): « La tendenza irresistibile sopravveniente ad accessi . . . . . . l'alterazione permanente dell'intelligenza, del senso morale e degli affetti permettono di avvicinare, se non di identificare, la dipsomania agli accessi di epilessia psichica ».

Prima di ogni altra cosa è necessario stabilire bene quale sia la fisionomia di questa sindrome, come il Magnan (1) prima nettamente la espresse. La dipsomania, secondo questo eminente alienista, appare in soggetti ordinariamente affetti da labe ereditaria, e di cui il carattere offre varie tendenze impulsive. Essa è caratterizzata da un bisogno imprescindibile che spinge il soggetto ad alcoolizzarsi : è una specie d'idea coatta, di ossessione che, come tutte le congeneri, non solo è apprezzata dalla coscienza del soggetto come morbosa, ma contro cui la volontà tenta inutilmente di lottare. L'apparizione è del tutto parossistica : talchè essa apparirebbe non in individui in cui preesisteva l'abitudine alcolica, in alcoolisti d'occasione, ma in soggetti in cui anzi nei periodi intervallari l'alcool provoca ordinariamente un senso di ripugnanza. Generalmente poi il parossismo dipsomaniaco è preceduto da un senso di generale malessere, disturbi vaghi dello stomaco, anoressia, ansia precordiale, peso epigastrico, ed una sete intensa con desiderio vivissimo di bere non solo vino o liquori, ma qualunque cosa di *forte*, sia anche di sapore assai disgustoso. È allora che incomincia la lotta del dipsomane che cerca in qualunque modo di resistere, di combattere, di vincere questa tendenza ossessiva che lo trascina : è allora che si hanno quelle turbe nervose che accompagnano sempre le idee ossessive non soddisfatte ; è allora infine che il soggetto vinto e debellato si mette in cerca di tutti i mezzi, di tutti i sotterfugi leciti od illeciti, disonesti o criminali, per soddisfarla, pur non cessando quando a quando la sua coscienza morale d'insorgere contro, appigliandosi a qualunque artifizio offra speranza di riuscita nella lotta.

Io non ho in animo di intrattenermi sulla discussione ingaggiata da molti alienisti a proposito di questa sindrome morbosa, che del resto non è che una delle varie forme con cui si esplicano le nature degenerate. Io voglio soltanto richiamare come oggigiorno non si possa più ammettere l'assoluta distinzione tra alcoolismo comune e dipsomania, come essa invece non raramente si sviluppi in soggetti divenuti da lunga pezza alcoolisti per abitudine e nei quali ad un dato momento il bisogno dell'alcool assume una forma parossistica, manifestandosi come una necessità, come una tendenza irrefrenabile, indiscutibile, assoluta, impulsiva, non ostante che la volontà cerchi di ostacolarne la esecuzione (2). Precisamente, ritornando ai miei epilettici, mi è occorso bensì alcune volte di osservare delle forme fruste della dipsomania in epilettici egualmente alcoolisti abitudinari da lunga data, i quali in certe occasioni, sotto stimoli emotivi, o sotto speciali condizioni biologiche (specialmente la mestruazione) presentavano questa necessità di intossicarsi in modo esplosivo, in forma acuta, colla violenza di una tendenza impulsiva.

Ma in questi casi manca ordinariamente un carattere importante, qual'è la lotta della coscienza individuale verso l'impadronirsi dell'impulso od al più essa esiste come appena accennata, debolissima. Valga l'esempio dell'epilettico Pel..... che all'avvicinarsi dell'accesso e con esso al ridestarsi del bisogno parossistico dell'alcool, pur avendo coscienza della perniciosità di esso, pensava appena di opporvisi. Che se l'epilettico non è libero di sè e non può soddisfare agli stimoli, acutamente ridestatisi verso l'alcool, nascono bensì le turbe nervose imponenti conosciute sotto il nome di pene dell'astinenza ed i conati per farle tacere colla soddisfazione delle tendenze : ma la lotta della coscienza verso di queste non c'è, e se la volontà non può, per la condizione in cui il malato si trova, procurare l'alcool necessario, essa è moralmente già vinta fin dal bel principio del parossismo. E che questa lotta non esista in questi casi, appare anche dal fatto che trascorso l'accesso impulsivo, non resta come nel vero dipsomane il penti-

(1) Magnan. *De la dipsomanie*. Progrès méd., 1894.
(2) Morselli. *Alcoolofilia ereditaria*, in Gazz. degli Osped., anno 1895.

mento per la sconfitta subìta, nè sorge il proposito di maggiori sforzi contro il ripresentarsi di un nuovo parossismo alcoolico, come dovrebbe accadere nella dipsomania pura di Magnan.

Nè mai mi occorse di osservare fra i miei epilettici sindromi dipsomaniache pure, che potessero interpretarsi come equivalenti psichici dell'epilessia, che si svolgessero con quelli che sono ritenuti concordemente come caratteristici segni dell'epilessia psichica. D'altronde l'estrema rarità per non dire l'impossibilità di questi casi scaturisce egualmente dalla considerazione dello stato mentale dei malati durante simili accessi psichici. La incoscienza od il grande oscuramento della coscienza, nonchè il grande ottundimento del senso morale che si hanno, salvo rarissime eccezioni, in simili stati psichici sono delle condizioni sfavorevoli. allo svolgersi della dipsomania vera, come quella che abbisogna, come sopra si è detto, pel suo integrarsi da una parte che nettamente la tendenza sia apprezzata nella sua morbosità, perniciosità ed immoralità, e dall'altra che la *coscienza morale offesa* lotti contro l'accamparsi di essa.

II.

CLINICA PEDIATRICA DI FIRENZE
diretta dal prof. G. Mya

Azione della tossina difterica sul sistema nervoso

CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELLA PARALISI DIFTERICA

[616.931]

pei dottori **EZIO LUISADA** e **DANTE PACCHIONI**

(Cont. e fine, vedi volume V-M., fasc. 7).

Ci proponemmo di studiare le modificazioni istologiche prodotte dalla applicazione diretta della toxina difterica sulla sostanza nervosa, servendoci dei perfezionamenti in questi ultimi tempi introdotti nella tecnica microscopica.

Di ogni animale di esperimento si presero sempre, oltre un pezzetto di tessuto nervoso in tutta prossimità del luogo ove avvenne l'iniezione della tossina, metodicamente porzioni di corteccia cerebrale (nella zona rolandica), di cervelletto, midollo allungato, midollo spinale (cervicale, dorsale, lombare) e di nervo sciatico; in singoli casi anche capsula interna, peduncoli cerebrali, peduncoli cerebellari, ponte del Varolio, gangli spinali, radici dei nervi spinali.

Per l'esame sistematico del sistema nervoso in ogni cane, prendemmo il tessuto subito dopo la morte, facendo di ogni singola porzione quattro pezzi che si immergevano in differenti liquidi fissatori. A tale uso ci servirono la soluzione satura di sublimato, la miscela di Cox, il liquido di Müller ed una soluzione di formolo al dieci per cento. La durata dell'immersione variò per la prima soluzione dalle 12-24 ore: fu di 3 mesi per la seconda, di 3 mesi per il terzo, tranne per quei pezzetti che in singoli casi, dovendosi trattare col metodo Marchi-Algeri, ne venivano tolti dopo 15 giorni; nella 4ª soluzione furono lasciati per un'epoca variabile, non essendovi un limite stabilito per questa fissazione. I nervi periferici vennero fissati in sublimato, liquido del Müller (ed in qualche caso poi in liquido di Marchi) ed in soluzione di acido

osmico all'uno per cento. La inclusione dei pezzi venne fatta in paraffina adoprando la inclusione rapida per quelli provenienti dal liquido di Cox.

Dei metodi di colorazione impiegammo prevalentemente quello di Nissl (adoperando la tionina come sostanza colorante) e quello di Pal; inoltre la colorazione colla picronigrosina di Martinotti, col carminio alluminico di Mayer, colla soluzione di nigrosina semplice all'1 % e coll'ematossilina progressiva; pei pezzi provenienti dal liquido di Cox adoperammo la reazione nera, ottenuta mediante il passaggio delle sezioni in soluzione al 3 % di potassa caustica.

Esporremo ora brevemente i fatti da noi osservati richiamando pure succintamente la sintomatologia presentata dagli animali ed i reperti necroscopici.

Facciamo osservare che ogni preparato microscopico fu da noi paragonato ad altro consimile tolto da un cane normale.

Esperienza I. — Cane I. Peso kg. 7.215. Iniettato con 2 cmc. di solo brodo sotto la dura madre della regione rolandica sinistra. Nessun sintomo morboso. Ucciso dopo 3 giorni. Nessuna alterazione macroscopica della corteccia cerebrale (tranne una piccola lacerazione prodotta dalla punta del trapano), nè dei visceri.

Esame microscopico: La corteccia cerebrale sinistra (regione ove fu fatta l'iniezione) col metodo Nissl si appalesa di apparenza normale, tranne attorno ad una lacerazione circolare del tessuto (lesione prodotta dalla punta del trapano), ove notasi infiltrazione della pia, con vasi dilatati e carichi di cellule negli spazi perivascolari, infiltrazione di leucociti e globuli rossi nella sostanza bianca del tutto prossima alla lacerazione. Le cellule nervose motrici, tranne quelle prossime alla lesione traumatica, sono di aspetto normale.

A breve distanza dal punto lacerato i fatti suddetti vanno scomparendo.

La corteccia cerebrale destra col metodo di Nissl mostrasi perfettamente normale. Il cervelletto, il bulbo, il midollo spinale, il nervo sciatico sono di apparenza del tutto simile a quelli del cane normale.

Col metodo di Cox le cellule della corteccia cerebrale si mostrano in genere perfettamente normali, solo presso la zona ove esisteva la lacerazione le cellule si vedono come piccoli blocchi neri di forma irregolare e senza prolungamenti o con accenni di essi; alcune cellule di nevroglia sono ivi assai ben conservate.

Esperienza II. — Cane II. Peso kg. 6.950. Iniettato con $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica, sotto la cute del dorso. Depressione, disturbi gastrici, *iper- ed ipotermia*, violenti fenomeni enterici, albuminuria, itterizia, paraparesi, fenomeni bulbari, morte dopo 122 ore.

Necroscopia: infiltrazione emorragica nel luogo dell'iniezione, nel connettivo delle regioni ascellari, tumefazioni ghiandolari, alterazioni macroscopiche dei polmoni, pleure, endocardio, peritoneo, fegato, milza, reni, stomaco ed intestino, lieve iperemia della corteccia cerebrale e del midollo allungato.

Esame microscopico: Corteccia cerebrale (zona rolandica sinistra). Col metodo di Nissl si scorgono notevoli alterazioni a carico delle cellule nervose. Dalla cromatolisi periferica irregolare alla diffusa totale, alla disgregazione del citoplasma con scomparsa del nucleo; le alterazioni degli elementi cellulari sono molto diffuse. La forma è in alcune cellule conservata; alcune conservano il nucleo visibile; in tutte è ben distinto

il nucleolo. Al processo patologico le cellule polimorfe, le piccole e medie piramidali partecipano al pari delle grosse piramidali, che sono però colpite in prevalenza. Non vi sono fatti importanti a carico dei vasi, tranne ripienezza dei medesimi; non si notano alterazioni del tessuto interstiziale.

Cervelletto: Col metodo di Nissl si notano alterazioni meno spiccate che nella corteccia cerebrale. Alcune cellule di Purkinje hanno cromatolisi diffusa.

Midollo allungato: Col metodo di Nissl presenta alterazioni evidentissime analoghe a quelle della corteccia, per quanto meno spiccate, giacchè si osserva qualche cellula assai ben conservata fra le molte malandate.

Midollo spinale: Col metodo Nissl nella porzione cervicale in mezzo a cellule con incipiente alterazione si hanno delle forme di evidentissima cromatolisi diffusa, centrale e periferica parziale; gli stessi fatti si hanno nel segmento dorsale e più spiccatamente nel lombare.

Il bulbo trattato col metodo di Pal mostra fibre di apparenza normale o quasi, colla guaina mielinica colorata però un poco più intensamente del normale. Il midollo spinale con lo stesso metodo presenta la sostanza grigia con un intreccio di fibrille meno delicato del normale; i vasi sono iperemici, le cellule non sono grossolanamente alterate. Le fibre nervose, per quanto abbiano un colorito più intenso del normale, lasciano, a forte ingrandimento, distinguere le varie parti di esse; hanno in tutti i cordoni gli stessi caratteri, i cilindrassi in alcune appaiono rigonfi tanto da riempire quasi il lume della fibra, mentre normalmente resta post-mortem un alone incoloro fra il cilindrasse e la mielina (fatto che, come si sa, è prodotto in parte da coagulazione cadaverica, in parte dall'azione dei reagenti adoperati).

Nervo sciatico: Le fibre nervose sono di uguale grandezza, i cilindrassi ben visibili; nel connettivo interfascicolare si vedono vasi ripieni di sangue; del resto nulla di anormale. Col metodo di Pal, le guaine mieliniche mostrano avere caratteri perfettamente normali.

Esperienza III. — Cane III°. Peso kg. 5.230. Iniettato sulla corteccia cerebrale sinistra (zona rolandica) con $^{5}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica. Emiplegia destra, convulsioni jacksoniane ad accessi frequenti, ipertermia, fenomeni bulbari, coma. Uccisione dopo 25 ore.

Necroscopia: Visceri normali, urine senza albumina, vasta zona di rammollimento emorragico nella regione rolandica, circondata da alone fortemente iperemico. Iperemia cerebrale diffusa, più forte però a sinistra che a destra.

Esame microscopico: Col metodo Nissl, nella corteccia cerebrale sinistra (zona motrice) si nota in prossimità del luogo di iniezione (ove non fu la menoma lesione della corteccia per l'operazione) una distruzione completa degli elementi nervosi, dei quali non si vede traccia alcuna; il tessuto è invece sede di una intensissima infiltrazione di leucociti e globuli rossi del sangue. Ovunque sono visibili vasi fortemente dilatati e focolai emorragici attorno ad essi, fenomeni che sono però assai più spiccati nella sostanza grigia anzichè nella bianca. La pia meninge presenta forte dilatazione dei vasi con infiltrazione leucocitaria che si accompagna nelle ripiegature di essa lungo i solchi.

Nella corteccia cerebrale destra (zona omologa) collo stesso metodo si nota la stessa alterazione della pia madre, solo di grado leggermente minore. Nella sostanza

grigia vedesi moderata infiltrazione leucocitaria, che va diminuendo dalla superficie verso l'interno; gli elementi nervosi presentano alterazioni di media gravezza; solo alcune cellule sono deformate; tutte sono diffusamente colorate, solo poche hanno piccole zolle cromatiche sferiche visibili, sparse irregolarmente nel corpo cellulare. Dei nuclei alcuni hanno subìto omogeneizzazione col protoplasma e non sono più visibili, altri (specialmente quelli delle cellule polimorfe) sono bene conservati. I nucleoli sono tutti ben visibili. In alcune cellule è evidente cromatolisi perinucleare.

Colla picronigrosina di Martinotti si confermano in questa regione i fatti riguardanti i vasi sanguigni e i nuclei cellulari; molti cilindri assili sono bene evidenti; alcuni però sembrano rigonfiati, mentre altri appaiono con questo metodo di aspetto normale.

Col metodo di Cox, nella corteccia si vedono alcune grosse cellule piramidali di forma irregolare con scarsi prolungamenti protoplasmatici frammentati; altre meno alterate presentano i prolungamenti di calibro irregolare e con poche o punte spine. Le cellule della nevroglia sembrano talora zolle nere irregolarmente sferiche, più spesso munite di prolungamenti che si fanno più distinti e delicati negli strati più profondi della corteccia.

Il cervelletto col motodo di Nissl fu trovato perfettamente normale.

Midollo allungato. Col metodo di Nissl, alcune cellule nervose appaiono perfettamente normali, altre hanno zolle cromatiche a limiti poco decisi e con esse nucleo a contorni mal definiti.

Midollo spinale. Col metodo di Nissl, nei segmenti cervicale, dorsale e lombare si vedono molte cellule benissimo conservate; alcune rare dei corni anteriori hanno cromatolisi periferica parziale.

Esaminando il midollo col metodo di Pal, le fibre nervose dei cordoni appaiono tutte normali, solo si nota in tutte la guaina mielinica più intensamente colorata in nero che normalmente, per quanto sia bene delimitata; il cilindrasse in tutte ben visibile è separato dalla guaina mielinica da un'area trasparente. Le dimensioni delle fibre sembrano presso a poco normali. Nella sostanza grigia appare meno delicato l'intreccio di fibrille ed alcune (specialmente dirette alle radici anteriori e posteriori) appaiono come rigonfiate.

Il nervo sciatico, tanto col metodo di Pal che con la picronigrosina di Martinotti, appare perfettamente normale; le fibre sono, cioè, di dimensione e forma regolari, la mielina giustamente colorata; il cilindrasse è ben visibile, giustamente colorato, rotondo e non sinuoso. I capillari del mesonevrio sono normali; solo si nota qualche globulo rosso fuoriuscito da qualche vaso. fatto dovuto probabilmente alle manovre accidentali fatte sul pezzo fresco.

Esperienza IV. — Cane IV. Peso circa kg. 6. Iniettato sulla corteccia cerebrale sinistra (zona motrice) con $^2/_{10}$ di cmc. di tossina difterica. Paresi spastica dell' arto posteriore destro, più tardi dell'arto anteriore destro con frequenti e forti convulsioni cloniche, depressione progressiva, stipsi, ritenzione d'orina, strabismo, scialorrea, iper- ed ipotermia. Morte dopo 93 ore. Necroscopia: nel cervello alterazioni analoghe a quelle del cane III; alterazioni viscerali intense.

Esame microscopico: Nella corteccia cerebrale sinistra col metodo di Nissl si nota forte infiammazione delle meningi e della sostanza grigia, fatti distruttivi a

carico degli elementi nervosi, infiltrazione leucocitaria e fatti emorragici di grado minore che nel cane III. Le emorragie si notano specialmente a focolai attorno ai vasi dei solchi Le alterazioni degli elementi nervosi sono generalizzate a tutta la zona corticale in esame: molte cellule nervose sono ancora visibili, per quanto deformate, pallide, uniformemente colorate. Qualcuna conserva il nucleo visibile; i nucleoli sono evidenti in quasi tutte quelle sopravissute; qualche rara cellula piramidale media conserva ancora la sua forma e mostra cromatolisi perinucleare.

Nella corteccia cerebrale destra collo stesso metodo si scorgono alterazioni molto più evidenti che in quella corrispondente del cane III. In tutto lo spessore della sostanza i capillari sanguigni sono dilatati, le pareti di essi in molti luoghi lacerate ed attorniate da cellule migranti, fra le quali si vedono anche alcune grosse di forma ameboide, talvolta cariche di granulazioni nel loro interno.

Le cellule nervose sono tutte notevolmente alterate, tanto riguardo alla forma quanto al contenuto cromatico. Più frequente è la cromatolisi diffusa. I nuclei sono assai bene conservati nelle cellule polimorfe.

Cervelletto: col metodo di Nissl si vedono alcune cellule discretamente conservate, molte cellule di Purkinje hanno il reticolo cromatico colorito diffusamente, i granuli pure hanno un colorito pallido omogeneo; alterazioni vasali sono poco evidenti.

Bulbo: Col metodo di Nissl, la maggioranza delle cellule mostrasi benissimo conservata, solo alcune hanno cromatolisi periferica parziale e nucleo a contorni mal definiti. Non vi sono fatti patologici di notevole importanza a carico dei vasi e del tessuto di sostegno.

Non si potè far l'esame col metodo di Pal, essendo per disgrazia andato perduto il pezzo fissato nel liquido di Müller.

Midollo spinale: Col metodo di Nissl nelle sezioni cervicali, dorsali e lombari si vedono alcune cellule ben conservate nelle corna anteriori. In molte notasi con evidenza, incipiente cromatolisi diffusa (zolle cromatiche piccole, rotondeggianti, a contorni mal definiti) in altre la periferica parziale.

Col metodo Pal le fibre nervose dei cordoni appaiono, al pari di quelle del cane III, tutte normali. Anche in esse vedesi la guaina mielinica più intensamente colorata ma nei rapporti normali col cilindrasse e col tessuto di sostegno. Le dimensioni delle fibre sono nei limiti regolari. Più spiccate invece con questo metodo e colla picronigrosina Martinotti si rivelano le alterazioni nella sostanza grigia; si vede cioè notevole ripienezza di capillari, intreccio di fibrille meno delicato per la colorazione più forte e l'apparente rigonfiamento delle fibre dirette alle radici anteriori e posteriori.

Il nervo sciatico sinistro, sezionato trasversalmente, ci lascia vedere nei preparati trattati col metodo di Pal, l'alone mielinico colorato alla periferia delle fibre coll'area chiara attorno al cilindrasse, il quale è assai ben visibile e di aspetto normale. Anche in esso però la guaina mielinica è colorata un poco più intensamente del normale. Nel mesonevrio da qualche capillare è fuoriuscito qualche globulo sanguigno. Il connettivo è normale. Con la picronigrosina sono ben visibili i cerchi concentrici della mielina nelle fibre nervose; i cilindrassi, in maggioranza normali, appaiono in qualche fibra molto rigonfiati e poco colorati; se visti in sezioni longitudinali essi presentano rigonfiamenti moniliformi.

Esperienza V. — Cane V. Peso kg. 7.100. Iniettato con $^2/_{10}$ di cmc. nel canale rachidico in corrispondenza dell'ultima parte della regione lombare. Paresi spastica del treno posteriore, poi paralisi completa degli arti posteriori e paresi degli anteriori. Morte dopo 12 ore con sintomi bulbari. Necroscopia: Iperemia degli emisferi cerebrali; forte iperemia bulbare con emorragia ependimale, iperemia spinale marcatissima, in special modo presso il luogo d' iniezione. Del resto visceri sani, tranne stasi renale ed epatica. Orine con lievissimo alone di albumina (Reaz. Spiegler).

Esame microscopico: Corteccia cerebrale: Col metodo di Nissl le cellule nervose hanno apparenza perfettamente normale.

Cervelletto: Alcune cellule di Purkinje sono del tutto normali; altre sono colorate diffusamente, con zolle cromatiche non visibili, con omogeneizzazione del nucleo ma con nucleolo ancor evidente; altre infine senza neppure nucleolo nè prolungamenti visibili. I granuli sembrano in maggioranza normali.

Midollo allungato: Si notano i seguenti fatti: Vasi sanguigni dilatati e ripieni di globuli, emorragie intense qua e là, infiltrazione leucocitaria notevolissima. Le cellule multipolari sono in gran numero di apparenza normale, alcune hanno incipiente cromatolisi periferica.

Col metodo di Pal in sezione trasversa alcuni fasci di fibre presentano evidente la reazione nera (fasci piramidali e sensitivi), altri no.

Midollo spinale: Nella porzione cervicale col metodo di Nissl, le cellule delle corna anteriori sono pallidamente colorate, alcune (specialmente quelle dei cordoni) mostrano disgregazione del protoplasma, omogeneizzazione del nucleo, altre cromatolisi periferica parziale; qualche cellula è assai ben conservata.

Gli stessi fatti nelle sezioni dorsale e lombare.

Con la picronigrosina di Martinotti il midollo lombare mostrasi gravemente alterato. Nel segmento posteriore le fibre nervose non sono più riconoscibili; si nota forte infiltrazione parvicellulare intorno al canale centrale, con diffusione verso la sostanza grigia posteriore ed i cordoni posteriori. Nel midollo dorsale ancor più accentuata è la distruzione delle fibre nervose nei cordoni (specialmente posteriori) e più forte l'infiltrazione intorno al canale centrale, diffondentesi verso i cordoni posteriori. La sostanza grigia posteriore e la gelatinosa di Rolando sono ridotte in granuli. Nella porzione esterna dei fasci piramidali crociati e nei fasci piramidali diretti sono con questo metodo visibili alcune fibre di aspetto quasi normale. Nel midollo cervicale si hanno alterazioni analoghe. Con questo metodo risaltano, tanto in questo che nei precedenti, le cellule nervose dei corni anteriori, per la forma ed aspetto pressochè normali di fronte alle alterazioni circostanti.

Col metodo di Pal, nel midollo cervicale è ben visibile l'infiltrazione parvicellulare nella commessura posteriore e in minor grado nell'anteriore, come pure gli altri fatti infiammatorî ed emorragici.

Con tal metodo a piccolo ingrandimento, colpisce una reazione nera intensissima di tutte le fibre nervose. Queste sembrano colorate con inchiostro di China, in luogo che con l'ematossilina.

La reazione nera è più evidente nei fasci piramidali crociati e nei cordoni posteriori in corrispondenza dei fasci di Goll e Burdach.

Ad ingrandimento più forte si vede che in tutte le fibre del midollo è avvenuta quella colorazione intensa la quale raggiunge il massimo nei luoghi suddetti. Le fibre presentano uno strano aspetto; nella maggior parte di esse non si distingue alcun differenziamento fra le varie parti che le compongono, ed inoltre i rapporti fra le fibre sembrano modificati, giacchè pare che quelle prossime sieno riunite fra loro da grosse trabecole, pure nere, e formanti un reticolo, fra le maglie del quale restano spazi incolori.

Questo aspetto sembra in parte dovuto alle fibre delle radici anteriori e posteriori che incrociano i cordoni e fortemente colorate in nero, sembrano anche più grosse, ma ad un attento esame risulta dipendere altresì da un' alterazione speciale della mielina, per la quale essa, oltre che coi cilindrassi, mostra aver mutato rapporti col tessuto circumambiente. Si rileva infatti che ove la lesione è maggiore, nelle nicchie vuote rimaste fra le maglie del tessuto od almeno in molte di esse è visibile il cilindrasse addossato alla parete (riconoscibile pel suo colorito giallognolo) per cui si riceve l'impressione che la mielina, ritiratasi dal posto che occupava, sia andata ad imbevere le trabecole del tessuto di sostegno. In appoggio di ciò, nella periferia del midollo vedonsi in alcune nicchie presso le pareti, come delle semilune nerastre contenenti il cilindrasse, le quali non possono essere che residui di mielina in fibre non del tutto alterate.

La sostanza grigia presenta le emorragie e la dilatazione vasale sopra descritte; mostrasi assai ben conservata verso i corni anteriori.

Nel midollo dorsale notasi la pia madre notevolmente iperemica al pari che negli altri segmenti. I cordoni posteriori ed i piramidali crociati sono anche qui totalmente alterati come nel cervicale, si nota però che da ogni lato maggiormente lese sono le fibre che stanno presso la sostanza grigia, mentre in minor grado sono quelle che stanno alla periferia del midollo.

Le radici posteriori sono qui molto alterate. Il reticolo fibrillare dei corni anteriori è assai ben conservato.

Nel midollo lombare è massima l'alterazione della mielina nelle fibre nervose. Essa è diffusa a tutti i cordoni, e le zolle nere nei punti di maggior lesione sono informi e non riunite fra loro. La sostanza grigia, in alcune sezioni colorita essa pure diffusamente in nero, è in altre discretamente conservata, specialmente verso i corni anteriori.

Il nervo sciatico sinistro trattato con la picronigrosina di Martinotti è di apparenza normale.

Attorno ai cilindrassi non si vedono però i cerchi concentrici di mielina, la quale è colorata da questo metodo debolmente ed in modo omogeneo.

Col metodo di Pal invece si ha la colorazione nera in blocco di tutta la fibra nervosa, talchè non si riesce a distinguere il cilindrasse. Il tono di colore è qui uguale a quello del midollo spinale e non ha nemmeno lontano riscontro in quello del cane normale, del cane iniettato sotto la cute del dorso, nè in quello del cane iniettato sulla corteccia cerebrale. Il perinevrio ed il mesonevrio, tranne un certo grado di iperemia, nulla mostrano di anormale.

Nel nervo tibiale dello stesso lato si hanno, per quanto in grado minore, gli stessi fatti.

Esperienza VI. — Cane VI. Peso kg. 6.160. Iniettato con $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica entro il rachide nella regione lombare. Paresi, poi paralisi spastica del treno posteriore, paresi dell'anteriore, dei muscoli del tronco e della nuca, depressione, scialorrea, enterorragie, fenomeni bulbari. Morte dopo 30 ore. Necroscopia: Forte iperemia dei lobi cerebrali, iperemia più lieve nel ponte e nel cervelletto, intensa nel bulbo e nel midollo; midollo fortemente iperemico tanto alla superficie che all'interno, più spiccata nei rigonfiamenti lombare e cervicale; nel punto di iniezione zona di rammollimento. Visceri pressochè normali. Reni con stasi ma con alterazioni poco evidenti.

Esame microscopico: Nella corteccia cerebrale col metodo di Nissl si notano leggiere alterazioni delle cellule nervose. In mezzo a molte di apparenza perfettamente normale si vedono alcune grosse piramidali con cromatolisi diffusa, con nuclei e nucleoli assai ben conservati; del resto nulla di importante, tranne la ripienezza dei vasi nelle meningi e nella sostanza grigia.

Nel cervelletto trovansi alterazioni simili a quelle del cane V, solo alquanto più spiccate e diffuse.

Nel midollo allungato: col metodo di Nissl notasi visibile aumento dei nuclei con vasi fortemente ripieni, emorragie sparse ed assai estese. Alcune cellule multipolari sono di apparenza normale, qualcuna ha cromatolisi perinucleare, alcune hanno anche cromatolisi diffusa evidente.

Col metodo di Pal si ha reperto identico a quello del cane precedente.

Nel midollo spinale le alterazioni cellulari rese evidenti col metodo di Nissl sono più spiccate che nel cane V, mentre però nel midollo cervicale alcune cellule appaiono ancora press'a poco normali, nel lombare sono tutte alterate, e vi sono delle forme chiarissime di cromatolisi diffusa e periferica. Col metodo di Pal si vedono gli stessi fatti infiammatorî e distruttivi che nel cane V, solo molto più intensi; corrispondono però in tutto per riguardo a localizzazione. La reazione nera delle fibre nervose è spiccatissima anche in questo midollo, solo molto più rare sono le fibre che conservano alla periferia una parvenza di struttura normale. Con la picronigrosina anche in questo notasi il relativo buono stato delle cellule nervose, in special modo nei corni anteriori. Intensissimi con questo metodo si vedono i fatti emorragici lungo tutta la sostanza grigia che in certi punti appare come spappolata.

Il nervo sciatico e il tibiale presentano gli stessi fatti osservati nel cane V.

Esperienza VII. — Cane VII. Peso kg. 6.500. Iniettato con $^{2}/_{10}$ di cm. sotto la guaina del nervo sciatico sinistro. Contrattura dell'arto inferiore sinistro, fenomeni di intossicazione generale solo dopo giorni. Al 6°, 7° giorno rilasciamento di tutti i muscoli del corpo. Morte al 7° giorno. Necroscopia: alterazioni viscerali intense, iperemia cerebrale, iperemia spinale, lieve nella regione lombare, discreta nella cervicale e nel midollo allungato. Nervo sciatico duro, di colorito scuro.

Esame microscopico: nella corteccia cerebrale col metodo di Nissl si trovano alterazioni notevolissime: dalla cromatolisi periferica irregolare, alla diffusa totale, alla disgregazione del citoplasma. Cellule sane non sono visibili. Le cellule polimorfe altrove meglio delle altre conservate, partecipano largamente al processo. Non vi sono fatti importanti a carico dei vasi, non alterazioni del tessuto interstiziale.

Nel midollo allungato, col metodo di Nissl vi sono alterazioni pure evidentissime, analoghe a quelle della corteccia ma meno spiccate (qualche cellula infatti si mostra assai ben conservata).

Nel cervelletto pure trovansi alterazioni evidenti a carico specialmente delle cellule di Purkinje, consistenti in cromatolisi diffusa e colorazione omogenea del nucleo.

Nel midollo spinale, con lo stesso metodo si hanno (regione cervicale) in mezzo a cellule mediocremente conservate delle evidentissime forme di cromatolisi diffusa, centrale e periferica parziale; in alcune si giunge alla disgregazione del citoplasma con notevole deformazione del corpo cellulare.

Le stesse alterazioni, per quanto un po' meno intense a carico delle cellule dei corni anteriori, si hanno nelle regioni dorsale e lombare. Assai spiccate sono anche nelle cellule dei corni posteriori.

Col metodo di Pal nel midollo lombare compare intensissima la reazione nera delle fibre nervose coi caratteri descritti pel midollo dei cani V e VI. Essa appare marcatissima nei cordoni posteriori, nelle radici posteriori, in tutta la sostanza grigia, e nelle fibre laterali ed anteriori prossime alla sostanza grigia.

Meno marcata nei cordoni anteriori ove alla periferia della sezione vedonsi fibre quasi normali (con cilindrasse ben distinto); così pure fibre discrete ma meno in buono stato di quelle anteriori, vedonsi nella porzione esterna dei cordoni laterali.

Nel midollo dorsale e cervicale si notano gli stessi fatti, solo il processo è meno localizzato e tutte le fibre dei vari cordoni mostrano avere subitô gli effetti della tossina.

Con la picronigrosina si conferma nel midollo lombare l'intensa alterazione dei cordoni posteriori di Goll e Burdach, la quale, per quanto meno distruttiva verso il margine posteriore del midollo non permette di vedere una fibra sana o quasi. Le parti più alterate sono colorate fortemente in giallo, mentre alla periferia di tutto il midollo è avvenuta la colorazione azzurra del tessuto. Tutta la sostanza grigia appare molto alterata: tanto il tessuto di sostegno quanto il reticolato fibroso appaiono rigonfii e granulosi; si scorge un intreccio di vasi più evidente del normale per ripienezza dei medesimi, ma non si vedono emorragie nei preparati in esame. Alla periferia del midollo, ma specialmente al margine dei cordoni anteriori e laterali, si vedono con questo metodo fibre che sembrano normali.

Nel midollo dorsale e cervicale si hanno circa le stesse lesioni. Le fibre qui sono però tutte alterate.

Nel nervo sciatico sinistro con la picronigrosina vedesi intensa infiltrazione di globuli sanguigni nel peri- e mesonevrio.

L'infiltrazione si è fatta strada solo in pochi punti fra i singoli fascetti nervosi periferici; in questi luoghi notasi allora distruzione delle fibre, che sono fuse insieme e non riconoscibili, mentre al centro dei grossi fasci ne esistono molte discretamente conservate e solo più diffusamente colorate.

Col metodo di Pal appare l'intensa colorazione nera in blocco di tutte le fibre nervose.

Nel nervo sciatico destro con la picronigosina nessun fenomeno interstiziale si nota, tranne un certo grado di ripienezza vasale. Le fibre nervose hanno cilindrassi di appa-

renza normale, hanno tutte diametro uguale e solo i cerchi concentrici della mielina sono mal visibili. Col metodo di Pal le fibre nervose presentano la reazione nera già descritta anche da questo lato, però essa è meno accentuata che a sinistra, giacchè fra molte fibre colorate in blocco si notano alcune meno colorate nella parte centrale, per quanto sempre assai più del normale.

I nervi tibiali dei due lati tanto con la picronigrosina che col Pal, presentano gli stessi caratteri degli sciatici omologhi per quanto in grado un poco minore.

Esperienza VIII. — Cane VIII. Peso kg. 20. Iniettato con $^3/_{10}$ di cmc. di tossina nella guaina dello sciatico sinistro. All'inizio forte contrattura dell'arto operato, cangiatasi nei giorni successivi progressivamente in paralisi. Al 3° giorno discreta paresi all'arto posteriore destro. Fatti di intossicazione. Al 5° giorno completa paralisi del treno posteriore e paresi dell'anteriore. Morte al 5° giorno dopo 99 ore. Necroscopia: Intense lesioni viscerali. Arrossamento intenso del bulbo, pallore della corteccia cerebrale, arrossamento forte dei rigonfiamenti spinali, cervicale e lombare. Sciatico sinistro di color rosso cupo per un buon tratto e di consistenza aumentata.

Esame microscopico: Corteccia cerebrale. Col metodo di Nissl si trovano in questa alterazioni che ricordano quelle del cane VII, sebbene di grado alquanto minore.

Midollo allungato. Col metodo di Nissl in mezzo a una maggioranza di cellule quasi sane se ne vede qualcuna con incipiente cromatolisi.

Cervelletto. Collo stesso metodo si trovano scarse alterazioni; solo qualche cellula di Purkinje presenta cromatolisi diffusa iniziale.

Midollo cervicale. Col metodo di Nissl presenta alterazioni meno spiccate di quelle del cane VII nella stessa regione. Anche in questo le lesioni sono prevalenti nei corni e cordoni posteriori.

Midollo lombare. Collo stesso metodo si vedono spiccate lesioni cellulari, più intense che nel cane VII: cromatolisi diffusa e periferica evidenti. Nelle corna anteriori però le cellule, per quanto pure alterate, lo sono meno che nelle posteriori. Tutta la sostanza grigia mostra spiccatissime le alterazioni descritte pel cane VII. Colla picronigrosina e col metodo di Pal si riscontrano fatti identici a quelli del cane VII, in questo però è evidente la diffusione delle lesioni dalla sostanza grigia alla zona adiacente anteriore e laterale, per cui si vedono più alterate le fibre prossime alla sostanza grigia, mentre in minor grado lo sono le periferiche laterali e quelle dei fasci piramidali diretti. Fra tutte però più colpite sono le fibre dei cordoni posteriori e dei fasci piramidali crociati.

Nel nervo sciatico sinistro, tanto col metodo di Pal che con la picronigrosina, notasi infiltrazione intensissima con emorragie diffuse e gravi nel tessuto connettivo interfascicolare, che appare rigonfio. Il processo si addentra fra le fibre, le quali in gran parte sono disgregate e distrutte. Col metodo di Pal la reazione nera è intensissima.

Nello sciatico destro si ha pure reazione nera intensa col metodo di Pal, mentre del resto sia riguardo ai cilindrassi che al peri- e mesonevrio nulla si trova di anormale.

Esperienza X. — Cane X. Peso kg. 9. Immunizzato con 1000 U. antitossiche. Operato di trapanazione del cranio ed iniettato sotto la dura madre (regione rolan-

dica sinistra) con $^2/_{10}$ di cmc. di tossina. Paresi spastica degli arti di destra, poi paralisi, lieve depressione, appetito, funzioni regolari, non albuminuria.

Ucciso in 6ª giornata. Necroscopia: Ispessimento della dura madre nel luogo di iniezione; profondo focolaio di rammollimento di color rosso cupo ed arrossamento del resto dell'emisfero sinistro; congestione più lieve dell'emisfero destro. Cervelletto, bulbo, midollo normali. Visceri normali.

Esame microscopico: La corteccia cerebrale sinistra col metodo di Nissl appare gravemente alterata; essa non differisce per qualità ed estensione di lesioni da quella dei cani III e IV; non staremo perciò a descriverla nuovamente.

La corteccia cerebrale destra con lo stesso metodo presenta ripienezza dei vasi delle meningi, lieve infiltrazione parvicellulare, cromatolisi in alcune cellule, mentre in molte altre si ha reticolo cromatico ben conservato.

Il midollo allungato, il cervelletto ed il midollo spinale furono coi vari metodi trovati normali.

Esperienza XI. — Cane XI. Peso kg. 5.500 immunizzato con 1000 U. A. Iniettato nel rachide con $^5/_{10}$ di cmc. di tossina. Dopo 16 ore paraplegia spastica fortissima, contrattura più lieve degli arti anteriori e dei muscoli del tronco e della nuca. Si provocava tremito violento nel muoverlo. Iperestesia notevole nel tronco. Dopo 36 ore paralisi flaccida del treno posteriore, contrattura dell'anteriore e dei muscoli della nuca; disturbi del polso e respiro. Dal 3° giorno al 6,° miglioramento di questi disturbi e dello stato degli arti anteriori e dei muscoli della nuca.

Permanenza della paralisi posteriore, anuria, stipsi. Uccisione in 6ª giornata, Emissione al momento di morte di scibale fecali e di orine non contenenti albumina. Necroscopia: Cervello, ponte, bulbo, cervelletto di apparenza normali. Rigonfiamento lombare del midollo, tumefatto, di color rosso intenso anche internamente, meno consistente del normale, lieve iperemia del midollo dorsale e cervicale. Visceri sani.

Esame microscopico: La corteccia cerebrale sinistra col metodo di Nissl è quasi perfettamente normale; solo qualche grossa cellula piramidale ha un accenno di cromatolisi, specialmente verso il cono cromatico da cui si origina il cilindrasse.

Midollo allungato: Col metodo di Nissl quasi tutte le cellule sono di aspetto normale, qualche rara multipolare ha iniziale cromatolisi diffusa.

Col metodo di Pal molti fasci di fibre hanno la solita reazione nera: in modo più spiccato i sensitivi, pure in modo evidente le piramidi motrici.

Il cervelletto col metodo di Nissl mostra avere cellule quasi del tutto normali; solo qualcuna ha anche qui incipiente cromatolisi.

Midollo spinale: Nella porzione cervicale si hanno chiare forme di cromatolisi periferica nelle cellule dei corni anteriori; iperemia nella sostanza grigia. Nella porzione lombare ancora più evidente appare in tutte le cellule delle corna anteriori la cromatolisi periferica. I nuclei di queste cellule sono assai bene conservati. Grave alterazione del tessuto v'è nella sostanza grigia con estese emorragie ed infiltrazione parvicellulare.

Col metodo di Pal nel midollo lombare si rende palese la distruzione e deformazione del tessuto accompagnata dalla reazione nera, del tutto come nei cani V e VI. Le radici posteriori sono pure gravemente lese.

Nel midollo dorsale e cervicale, pur mantenendosi la reazione nera spiccata, la sostanza grigia, a differenza dai cani sunnominati, è meno intensamente colorata in nero ed i cordoni laterali ed anteriori anche a contatto della sostanza grigia sono moderatamente alterati; alcune fibre infatti posseggono nella nicchia incolora una zolla di mielina colorata intensamente e come retratta, contenente il cilindrasse. Questo però non è distinguibile. Fibre normali non se ne vedono. Il nervo sciatico senza traccia di peri- o endonevrite e con cilindrassi di apparenza normale, presenta la tipica reazione nera in blocco delle fibre.

Esperienza XII. — Cane XII. Peso kg. 14.200. Immunizzato come i precedenti. Iniettato nella guaina dello sciatico sinistro con $^{3}/_{10}$ di cmc. di tossina. Forte contrattura dell'arto operato dopo 12 ore, del resto nessun fenomeno morboso; più tardi paralisi flaccida permanente. Dopo 18 giorni si uccide. Necroscopia: il nervo era di colore un poco scuro ed ispessito. Visceri sani.

All'esame microscopico: Nel nervo sciatico col metodo di Pal e con la picronigrosina si notano i segni di una nevrite interstiziale. Fra le fibre alcune presentano cilindrassi rigonfi e sinuosi.

Col metodo di Pal si ha ancora reazione nera, per quanto non così evidente come nei cani V e VI; il connettivo interfascicolare ed il perinevrio si mostrano ispessiti per proliferazione di tessuto. Il midollo, per causa indipendente dalla nostra volontà, non potè essere esaminato.

Esperienza XIII. — Cane XIII. In questo animale del peso di circa kg. 7, a complemento degli studi istologici iniettammo di nuovo nel rachide $^{2}/_{10}$ di cmc. di tossina difterica. Si ebbe depressione già dopo poche ore, vomiti biliosi, rilasciamento muscolare notevole nel tronco ed arti, poi enterorragia e vomito sanguigno, paralisi completa degli arti, disturbi del polso e respiro.

Morte dopo 20 ore. — Necroscopia: Alterazioni viscerali di grado importante, specialmente a carico della mucosa gastroenterica; cervello di apparenza normale; cervelletto leggermente arrossato; bulbo e midollo fortemente congesti. Quest'ultimo nella regione lombare ha consistenza diminuita.

Esame microscopico: Si prendono in esame il midollo spinale, i gangli spinali, i nervi sciatici, il bulbo, i peduncoli cerebrali e la capsula interna, i peduncoli cerebellari ed il cervelletto.

Dopo due mesi di permanenza nel liquido di Müller, il midollo spinale esaminato macroscopicamente, facendo tagli freschi presentava a cominciare dal 2° paio cervicale due chiazze più chiare del tessuto circostante in corrispondenza dei fasci piramidali crociati. Queste chiazze si continuavano marcatissime nel rigonfiamento cervicale. Qui si vedevano anche i cordoni posteriori di aspetto più chiaro dei cordoni anteriori e laterali. Questi fatti erano manifesti anche nel midollo dorsale e lombare.

Gangli spinali: Furono posti in sublimato il 2° cervicale destro, l'8° dorsale destro ed il 1° lombare sinistro. Col metodo di Nissl nel ganglio cervicale vedonsi, fra cellule del tutto sane o quasi, molte che presentano cromatolisi periferica parziale, alcune altre cromatolisi diffusa. I nuclei sono visibili in tutte; nella maggioranza però sono pallidi ed a contorni mal definiti, in alcune addirittura si continuano sfumando col tessuto circostante; in altre (con cromatolisi periferica) presentano un

alone più fortemente colorato che li fa staccare assai dal corpo cellulare. I nucleoli sono tutti bene evidenti.

Nell'8° ganglio dorsale destro sono sullo stesso tipo, ma più accentuate ed evidenti, le varie alterazioni ora descritte, ed ancor più lo sono nel 1° lombare sinistro, ove anche col metodo Nissl appariscono chiare alterazioni a carico dei vasi sanguigni (forte ripienezza vasale, emorragie ed infiltrazioni parvicellulari nel tessuto).

Le sezioni di questi gangli colorate con ematossilina Delafield allungatissima (metodo progressivo) ci dimostrano che anche la sostanza acromatica delle cellule nervose è notevolmente alterata.

Il ganglio 3° lombare, fissato in liquido di Müller e trattato col metodo di Pal, ci lascia vedere, oltre intense lesioni infiammatorie del ganglio e delle branche centrali e periferiche, alcune particolarità sulla alterazione mielinica prodotta dalla tossina difterica. Anche qui la reazione nera descritta pel midollo dei cani V e VI e pei nervi sciatici è evidente con chiarezza, ma in alcune fibre sottilmente sezionate in senso longitudinale la mielina appare in alcuni punti come stratificata lungo la guaina di Schwann, mentre in altri appare disposta come in reticolo a maglie irregolari nei punti di congiunzione dei cui filamenti si vedono macchie sferiche nere. Fa insomma l'effetto di una sostanza liquida lievemente viscosa, in alcuni punti stratificata sulla parete della fibra, in altri disposta in gocciolette riunite da filamenti e fissata in tale disposizione. La reazione nera si trova spiccata tanto nella branca centrale quanto nella periferica del ganglio e nell'interno del medesimo. Le cellule nervose con questo metodo sembrano per forma normali.

Interessanti particolarità ci rivela il metodo di Marchi applicato al ganglio 10 dorsale sinistro, Nelle cellule nervose, od almeno nella grande maggioranza di esse, si vedono minutissime goccioline colorite fortemente in nero che occupano in alcune una quarta in altre una terza parte del corpo cellulare; in alcune soltanto ve ne sono pochissime, in altre rare non se ne vede del tutto. Dall' esame di questi preparati e di altri eseguiti con altri metodi, si deve dedurre non trattarsi di pigmento ma di minute goccioline di grasso. Nelle fibre nervose della branca centrale e periferica del ganglio il metodo di Marchi dà risultati del tutto negativi. Il midollo spinale fissato in liquido di Müller e trattato col metodo di Pal dette risultati identici a quelli dei cani V e VI, tanto per la qualità che quantità ed estensione delle lesioni.

Il metodo di Marchi applicato ad esso ci dà reperto completamente negativo riguardo alle fibre nervose, tanto nella porzione cervicale che dorsale e lombare; ci rivela invece alterazioni più rilevanti che nei gangli spinali a carico delle cellule nervose. Vediamo infatti nelle grosse cellule delle corna anteriori assai più numerose che in quelle dei gangli le gocciole tinte in nero. Queste occupano in alcune solo una piccola porzione della cellula, sia addensate verso uno dei poli, o verso due di essi in due nuclei distinti, sia verso il centro, sia più rarefatte comprendendo uno spazio maggiore. In altre però il protoplasma è occupato per metà ed anche per tre quarti da queste goccioline, che al pari di quelle dei gangli debbono ritenersi per goccie di grasso. In egual misura si trova l'alteraziene ora descritta nelle cellule dei cordoni posteriori.

I nervi sciatici fissati e trattati coi metodi usuali danno risultati identici a quelli dei cani V e VI; col metodo di Marchi tanto nel destro che nel sinistro si

hanno risultati completamente negativi. I peduncoli cerebellari inferiori e medi fissati in liquido di Müller e trattati col metodo di Pal presentano intensissima la reazione nera della mielina.

Col metodo di Marchi anche qui reperto negativo.

Il cervelletto, sezionato in modo da presentare tutto l'*arbor vitae* sin dall'inizio dei fasci nervosi dai peduncoli cerebellari, mostra in tutte le arborescenze la reazione nera data dal metodo di Pal. Col forte ingrandimento vedonsi anche le piccole fibre che provengono dalla corteccia, tinte più fortemente del consueto. Non vi sono fatti patologici di notevole importanza a carico dei vasi.

I peduncoli cerebrali, fissati pure in liquido di Müller e trattati col metodo di Pal, presentano in corrispondenza dei fasci piramidali nelle sezioni trasverse e longitudinali un aspetto del tutto simile a quello delle fibre del midollo spinale dei cani V e VI; molto intensa anche qui la colorazione nera; qui pure negativo il metodo di Marchi.

La capsula interna esaminata collo stesso metodo mostra colorazione ineguale ed imperfetta di fasci nervosi, ma non si può affermare che vi sia la reazione nera tipica per i singoli fasci di fibre.

Per riassumere ciò che risulta dall' esame isto-patologico dei 13 cani da noi presi in esperimento, facciamo osservare che per l' esame del cane I possiamo escludere che il solo brodo (da noi adoperato come veicolo della sostanza tossica) abbia un' azione di qualche importanza, tanto localmente che a distanza, sulla sostanza nervosa.

Nel cane II si possono bene studiare gli effetti di una prolungata azione tossica generale della tossina difterica sul sistema nervoso. Per essa si hanno nei vari organi nervosi centrali alterazioni importanti a carico delle cellule nervose centrali rilevabili col metodo di Nissl, meno evidenti a carico delle fibre nervose.

Il cervelletto ed il bulbo sembrano (fatto da altri già notato) più resistenti all' azione tossica del veleno difterico. I nervi periferici non vengono alterati (almeno nella generalità dei casi) dall' azione tossica generale del veleno difterico.

Nel cane III la tossina iniettata sulla corteccia cerebrale produce effetti locali di notevole gravità; la sua azione deve essersi propagata per diffusione sottomeningea da un emisfero all' altro, giacchè non si potrebbero spiegare con la sola intossicazione generale le alterazioni spiccate trovate nella corteccia destra, mentre nel cervelletto e midollo esse sono di grado lieve. Le alterazioni cellulari del midollo debbono interpretarsi come prodotte da incipiente intossicazione generale; i fatti cellulari un poco più spiccati nel bulbo probabilmente sono pure da attribuirsi a diffusione sottomeningea o linfatica della tossina, giacchè vediamo che nel cane II e nei successivi il bulbo mostrasi assai resistente sì all' azione locale che alla generale.

Nel cane IV l'esame microscopico conferma l'esistenza di una intossicazione generale. Nella corteccia gli effetti di questa si sommano a quelli della azione locale tanto nell'emisfero sinistro che nel destro. Il midollo allungato in questo animale mostrasi assai ben conservato. Questo fatto ci spiega perchè il cane abbia potuto vivere più a lungo del precedente e permettere al veleno difterico di manifestare anche la sua azione generale. Quali sieno le cause dirette di ciò, se cioè vi fosse una maggior resistenza intrinseca degli elementi nervosi od una difficoltà maggiore alla propagazione della tossina dal luogo di iniezione ai centri posteriori ed inferiori, non lo possiamo dire.

Nel cane V l'integrità delle cellule nervose del cervello sta a provarci che in 12 ore non si ebbe ancora intossicazione generale. Le alterazioni delle cellule del cervelletto sono senza alcun dubbio da riferirsi all'azione locale della tossina, le quali per la prossimità del cervelletto e facilità di trasmissione si possono agevolmente (v. poi cane XIII) spiegare.

La relativa integrità di molte cellule nervose bulbari laddove il tessuto di sostegno e le fibre nervose sono profondamente modificati, ci conferma nell'idea che la parte cellulare del neurone meglio resista all'azione locale della tossina difterica.

Le alterazioni del midollo spinale riguardanti le fibre ci mostrano che nel midollo la tossina produce lesioni prevalenti, 1° nei cordoni posteriori e nei fasci piramidali crociati, 2° nella sostanza grigia.

Le prime, delle quali parleremo a proposito del cane XIII, si avvicinano alla degenerazione primaria descritta da VASSALE e da altri ([31, 48, 49, 50]) in vari avvelenamenti e malattie infettive; possono forse attribuirsi ad una vulnerabilità speciale di quei neuroni; il D'ABUNDO sostiene per essi un decorso sistematizzato di vasi linfatici. Le alterazioni della sostanza grigia si spiegano in parte con la presenza del canale centrale, che deve servire di via di trasmissione al veleno (troviamo infatti intorno ad esso fatti infiammatorî di massima gravità), in parte con la probabile esistenza in essa di numerosi linfatici. Dobbiamo pure osservare che le corna anteriori ove più importanti sono i tronchi arteriosi, sono in minor grado alterate.

Nei cordoni posteriori e nella sostanza grigia, laddove i fenomeni sono molto intensi, cioè nella regione lombare, anche il tessuto di sostegno è notevolmente alterato. Della speciale alterazione della mielina diremo a proposito del cane XIII, così pure diremo dell'interessante fatto della diffusione della lesione dal midollo ai nervi periferici.

Nel cane VI, oltre confermare la modalità ed intensità delle alterazioni prodotte dall'azione locale della tossina, troviamo fatti dovuti alla intossicazione generale incipiente.

Nel cane VII le alterazioni intense delle cellule corticali sono dovute alla intossicazione generale, quelle intensissime nel midollo sono dovute alla somma

di azione generale e locale, trasmessa quest'ultima dal nervo sciatico. Vedemmo infatti che per la intossicazione generale pura (cane II) la corteccia cerebrale è assai più alterata del midollo spinale; inoltre la forte lesione delle radici posteriori e dei corni grigi posteriori ci fanno ammettere che la tossina sia risalita nel midollo in prevalenza per le vie sensitive. Nel midollo esiste una vera mielite a tipo emorragico, assai localizzata nel midollo lombare a singoli distretti, e diffondentesi in alto a mezzo della sostanza grigia e dei cordoni posteriori a tutto il midollo.

L'esistenza di una perinevrite intensa nel luogo della iniezione ci palesa anche qui l'azione locale infiammatoria della tossina difterica, però con evidenza appare il fatto che le fibre nervose dei nervi periferici sono alquanto più resistenti di quelle del sistema nervoso centrale, le quali appena invase si alterano e lasciano diffondere il virus con facilità alle loro vicine. Questa resistenza dei nervi periferici è attribuita da Cornil e Ranvier [47], da una parte alla guaina membranosa, da un'altra alle numerose anastomosi vasali, sia nel tessuto connettivo perifascicolare, sia nel connettivo interfascicolare.

Nel cane VIII sono più spiccati i fatti. Esiste una vera nevrite dello sciatico. La trasmissione del virus al midollo e la produzione di una mielite è qui confermata. Vi è inoltre il fatto importantissimo appena accennato nel cane VII della propagazione dell'azione locale tossica dal midollo allo sciatico dell'altro lato (destro). Sappiamo dall'esame del cane XIII che per l'iniezione diretta della tossina nel midollo, quando si ha nei nervi la reazione nera speciale da noi osservata non si trova in questi, adoprando il metodo Marchi, la reazione che prova esservi in essi una degenerazione secondaria; qui pure abbiamo la reazione nera caratteristica; è dunque di un'alterazione primaria della mielina che si tratterà anche nel nervo sciatico destro di questo cane. Molto importante ci pare il fatto della facilità con cui la tossina difterica dal midollo si propaga nelle varie vie nervose, sieno esse centrali o periferiche, ad una distanza considerevole dal luogo della iniezione.

Cane XI. La mancanza d'intossicazione dei principali centri, come quelli cerebrali e bulbari, deve avere importanza per la regressione dei fenomeni locali. In questo animale, per poco l'azione diretta della tossina, ledendo il bulbo, non produsse la morte; la reazione dei centri ancora sani permise invece di far entrare in uno stadio di riparazione quelle parti di tessuto nervoso ove le lesioni non erano state gravissime, cioè il bulbo e le parti superiori del midollo.

Le alterazioni non poterono essere riparate ove erano gravissime, come nel midollo lombare, e lasciato a sè l'animale sarebbe morto per le conseguenze di questa lesione.

Ciò nonostante, la diffusione della tossina in questo caso non differì nel primo tempo da quella dei cani V e VI, e troviamo la reazione che ne rivela la presenza nei fasci bulbari, nelle radici dei nervi, ecc.; solo nel secondo pe-

riodo differisce, giacchè nei due cani non immunizzati la progressiva intossicazione generale cagionava minor resistenza nelle vie nervose alla trasmissione locale, mentre in questo cane la mancanza d'intossicazione generale fece conservare al tessuto nervoso una certa resistenza alla propagazione della tossina ed anzi permise una certa riparazione dove l'azione di essa si era debolmente manifestata.

Cane XII. Per l'epoca in cui fu fatto l'esame microscopico e per quello che si è detto a proposito del cane XI, se avessimo potuto vedere il midollo avremmo forse trovato i fenomeni di alterazione locale fortemente regrediti. La paralisi flaccida non si spiega però con le sole alterazioni del nervo e devesi riportare a lesione midollare.

Che cosa abbiamo potuto rilevare dall'esame istopatologico del sistema nervoso del cane XIII?

In primo luogo, come nei due precedenti iniettati nel rachide, fenomeni distruttivi intensi a carico degli elementi nervosi in prossimità del luogo d'iniezione, inoltre fenomeni importanti a carico dei vasi in tutto il midollo spinale, fatti di alterazione grave delle fibre nervose (più rilevanti assai di quelli delle cellule) in tutto il midollo spinale, diffusione di questa alterazione da un lato per le radici anteriori e posteriori ai nervi periferici, dall'altro al bulbo, peduncoli cerebrali e cerebellari ed alle fibre della sostanza bianca del cervelletto. L'alterazione delle fibre nervose non può seguirsi nella sostanza bianca del cervello.

Le lesioni trovate in modo così spiccato nei gangli spinali ci servono a confermare che la natura di esse è di carattere primitivo, cioè data dall'immediato contatto della tossina. Infatti l'alterazione grave delle cellule nervose (dimostrata coi metodi di Nissl ed ematossilina progressiva) a carico sì della sostanza cromatica che acromatica è un carattere sufficiente a stabilire che un agente deleterio deve aver agito direttamente sopra di esse, quando per la breve distanza fra la morte dell'animale e l'inizio delle lesioni cellulari e per la modalità di esse, non si possa nemmeno pensare alla degenerazione cellulare secondaria a lesione del cilindrasse (51, 52).

Inoltre il metodo Marchi ci ha dimostrato essere le lesioni da noi trovate di carattere primario tanto nel midollo spinale quanto nelle radici, nei nervi e nei peduncoli cerebrali e cerebellari, giacchè non si ebbe traccia di quella reazione che ci rivela la degenerazione Walleriana nelle fibre nervose.

Un aspetto speciale della mielina alterata è colorita dalla ematossina di Pal ci ha permesso di seguire, in questi come in altri cani precedenti, le alterazioni fin dove altri metodi e la mancanza di lesioni vasali non ci avrebbero permesso di supporle. Il complesso di queste e delle osservazioni precedenti ci ha determinato a stabilire una ipotesi sul modo di azione della tossina difterica.

L'aspetto speciale della mielina trovata nelle fibre nervose centrali e periferiche ci ha fatto convincere che la tossina agisce potentemente ed in primo

luogo sopra di esse. Sappiamo che in molti avvelenamenti ([31], [48], [49], [50]) è stata descritta la degenerazione primaria delle fibre nervose del midollo spinale ed in quei casi fu qualificata la lesione quale un'atrofia (forse impropriamente detta) primitiva della fibra, inizia tesi dalla guaina midollare. Si trattava in generale di avvelenamenti cronici o subacuti e, da VASSALE, si dice non essersi negli acuti trovata alcuna alterazione della mielina rilevabile col metodo di Pal.

Non fu inoltre mai applicata la sostanza tossica direttamente sul sistema nervoso onde indagarne con più sicurezza il modo di azione.

In che cosa consiste l'alterazione della mielina? Per spiegarci la rapidità di propagazione per la quale in poche ore e prima che compaiano i fenomeni d'intossicazione generale troviamo le fibre nervose tanto alterate in luoghi così lontani dal punto d'iniezione, ci sembra non basti la diffusione del veleno pel sistema linfatico.

La sistematizzazione della lesione in prevalenza a certi fasci speciali, pei quali (per quanto recenti ricerche vogliano ammetterli) non sono con sicurezza dimostrati vasi linfatici speciali, la propagazione della tossina in varie vie centrifughe e centripete laddove certamente i vasi linfatici non possono contribuire al trasporto (radici posteriori, nervi periferici, ecc.), ci fanno supporre che la tossina si propaghi direttamente nella fibra nervosa.

Certo non neghiamo che nel caso speciale del midollo spinale il liquido cefalo-rachideo non influisca agevolando il trasporto della tossina, che anzi, come dicemmo in altra parte del nostro lavoro, deve essere questo un coefficiente della diffusione del veleno. Così pure i vasi linfatici, sieno essi o no sistematizzati, debbono contribuire a render più gravi e più diffusi gli effetti della tossina. L'aspetto però della mielina, tanto nel midollo spinale quanto nelle fibre delle radici posteriori, fa affacciare alla nostra mente un'ipotesi che spiegherebbe molti dei fatti prodotti dalla tossina difterica. E cioè l'aspetto d'imbibizione del tessuto di sostegno nel midollo spinale, ove i cilindrassi restano nudi del loro involucro, come l'aspetto, altrove ottenuto della mielina, in gocce e filamenti che ricordano un liquido vischioso, ci fanno pensare ad una liquefazione rapida della mielina avvenuta più intensamente nel midollo, ove anche per l'assenza della guaina di Schwann dalle fibre, l'azione di contatto col veleno è stata più diretta, in minor grado nelle fibre periferiche, ove la mielina raccolta nella guaina ha potuto perdere meno completamente i rapporti col cilindrasse. Se si pensa poi alle conseguenze di questa liquefazione ed anche in base all'aspetto di alcuni preparati, dobbiamo supporre che nel luogo primitivamente occupato dalla mielina nel sistema nervoso centrale rimangano altrettanti spazi vuoti pei quali con gran facilità e con l'aiuto della capillarità la tossina diluita può propagarsi a luoghi ben lontani da quelli in cui fu primitivamente iniettata. Molto probabilmente colla liquefazione avviene anche una modificazione chimica della mielina. Questa modificazione post mortem si mani-

festa con la proprietà che questa ha di assumere più fortemente il colore specifico che adopriamo nei metodi di Weigert e Pal, fatto del resto che potremmo almeno in parte spiegare colla mescolanza più intima del reagente colla mielina, la quale per i rapporti mutati ha con esso punti di contatto più numerosi che in precedenza.

CONCLUSIONI GENERALI.

1. La tossina difterica applicata direttamente sul sistema nervoso centrale determina delle lesioni profonde nel punto di applicazione caratterizzate anatomicamente da fatti infiammatorî e degenerativi.

2. Queste lesioni si propagano più o meno estesamente dal punto di applicazione.

3. Nei cani che non sono stati previamente immunizzati col siero antidifterico, ed iniettati con dosi sufficienti di tossina, coi fenomeni di reazione locale si intrecciano i fenomeni d'intossicazione generale. Questi per la parte che loro spetta sul sistema nervoso centrale aggravano più o meno intensamente i fatti di reazione locale.

4. Nei cani immunizzati la tossina difterica provoca costantemente alterazioni del sistema nervoso centrale, intense, localizzate e di minore estensione di quelle prodotte nei cani non immunizzati. Ciò dimostra una speciale vulnerabilità del sistema nervoso verso la tossina difterica, visto che l'immunità generale conferita dall'antitossina non si estende a questo apparato.

5. La tossina applicata in contatto del midollo spinale si propaga rapidamente in tutto il suo spessore ed in tutta la sua altezza, preferendo per via di trasmissione i cordoni posteriori, la sostanza grigia ed il canale centrale. Raggiunge inoltre per diverse vie punti assai distanti da quello di applicazione, come i nervi periferici, il cervelletto ed il bulbo. In conseguenza dell'invasione bulbare, l'esito letale si verifica negli animali di esperimento più rapidamente applicando la tossina sul midollo spinale che su altri tratti dell'asse cerebrospinale.

La tossina posta in contatto colla corteccia cerebrale determina una sintomatologia caratteristica delle lesioni di questa regione. L'esito letale, per quanto più ritardato, è qui pure dovuto alla propagazione del veleno ai centri bulbari.

6. La tossina applicata all'interno della guaina del nervo sciatico determina anche in esso un processo infiammatorio di grado più o meno intenso, ma più circoscritto che nel sistema nervoso centrale. Dal nervo la tossina risale al midollo spinale prevalentemente per le radici posteriori e vi determina una grave mielite ascendente.

Pel tramite midollare il veleno raggiunge il nervo sciatico opposto, determinando in esso alterazioni delle fibre nervose, coi caratteri di lesione primitiva, altrove constatati.

7. La lesione prodotta sui fasci fibrosi dalla tossina, per l'applicazione diretta sul sistema nervoso centrale è di carattere primitivo quale fu descritta da VASSALE, DONAGGIO e molti altri autori in varie intossicazioni e malattie infettive; nel midollo spinale si rivela con la alterazione prevalente dei fasci piramidali crociati e dei cordoni posteriori.

8. La alterazione prodotta dalla tossina difterica per l'applicazione diretta sul sistema nervoso colpisce le fibre nervose più gravemente degli altri elementi costituenti il tessuto. Questa lesione sembra essere specialmente a carico della mielina. Essa consiste in una modificazione fisica della medesima, per la quale essa perde i rapporti, prima esistenti, colle varie parti della fibra. Vi è inoltre una probabile modificazione chimica della mielina stessa.

9. L'azione locale della tossina difterica ha molto probabilmente una importanza capitale nella genesi dei fatti paralitici della difterite umana, potendo la difterina infiltratasi nelle guaine dei nervi apportare in un primo tempo delle lesioni dei nervi stessi e da ultimo giungere per ascensione a ledere i centri nervosi. L'intossicazione generale, per quanto agisca un poco diversamente sul sistema nervoso, può aggravare i fenomeni di reazione locale dovuti alla tossina difterica.

Terminando questo lavoro sentiamo il dovere di porgere un caldo ringraziamento al nostro maestro prof. G. MYA per il consiglio datoci d'intraprendere questo lavoro e per l'aiuto valido ed il chiaro suo parere che ci offrì nelle numerose e non lievi difficoltà incontrate nella esecuzione ed interpretazione dei nostri esperimenti.

NOTA — Nel nostro lavoro naturalmente non abbiamo potuto tener conto di una nuova pubblicazione del Dott DONAGGIO, venuta alla luce nello stesso giorno in cui usciva la metà di questo studio (*Rivista di Patologia nervosa e mentale* Firenze, 1° luglio 1898).

Noi ci limitiamo qui ad osservare che le nostre ricerche ed esperienze sono state fatte con scopo diverso da quello dell'Autore, con quello, cioè, di chiarire le eventuali differenze che intercedono tra le lezioni nervose consecutive all'intossicazione generale da difterina e le lezioni prodotte dalla sua azione locale.

Bibliografia.

1. BRETONNEAU. *De la diphtérite ou inflammation pelliculaire.* Paris, 1826.

2. MAINGAULT, *De la paralysie diphtérique.* Paris, 1860.

3. CHARCOT et VULPIAN. Comp. rend. de la Soc. de biol., 1862.

4. WEBER. *Ueber Lähmungen nach Diphtheria.* Virch. Arch., Bd. XXIII, 1864.

5. LORAIN et LEPINE. Art. *Diphtérie.* in Nouv. Dict. de méd. et de chir. prat., 1869.

6. LEYDEN. *Ueber Diphtheria.* Virch. Arch., Bd. LXI. 1872.

7. BÜHL. *Einiges über Diphtherie.* Zeitschr. für Biol. 1867.

8. OERTEL. Deut. Arch. für klin. Med. VIII, 1871.

9. PIERRET. Comp. rend. de la Soc. de biol., 1876.

10. BARTH et DEJERINE. Arch. de physiol., 1880

11. VULPIAN. *Leçons sur les malad. du syst. nerv.* Paris, 1876.

12. DEJERINE. *Recherches sur les lésions du sy-*

steme nervoux dans la paralysie diphtérique. Arch. de physiol., 1878.

13. GOMBAULT. *Névrite parenchimateuse sub-aigue. Nevrite périaxile.* Arch. de neur., 1880.

ID. *Note sur la rôle que jouent les lesions segmentaires dans l'evolution de la névrite parenchimateuse.* Soc. anat., 1881,

14. GAUCHER. *Note sur l'anat. pathol. des paral dipht.* Journ. de l'Anat., 1881.

15. PITRES et VAILLARD. *Névrite segmentaire.* Arch. de neurol., 1886.

16. MEYER. Arch. für path. Anat., Bd. LXXXV.

17. ARNHEIM. Arch. für Kinderheilkunde.

18. RUAULT. Art. *Diphtérie* nel Traité de méd. CHARCOT-BOUCHARD et BRISSEAUD.

19. QUINQUAUD. *Traité de chimie pathol.*, 1880.

20. PREISZ. Deutsch Zeitschr. für Nervenheilk. Bd. VI, 1894.

21. HOCHHAUS. Virch. Arch. Bd., CXXIV. Hf. 2°.

22. SCAGLIOSI e PERNICE. *Ricerche istologiche sul sistema nervoso nella injezione difterica.* Riforma medica. Vol. IV, 1895.

23. CENI. *Gli effetti della tossina difterica sugli elementi istologici del sistema nervoso.* Riforma medica 1896.

24. ROUX et YERSIN. Annales de l' Inst. Pasteur 1888-89-90.

25. BABINSKY. Gaz. hebd., 1890.

26. SIDNEY MARTIN. *Chemical pathology of Diphthéria compared with that of Antrax, infective Endocarditis and Tetanus.* Brit. med. Journ., n. 1630-31-32, 1892.

27. STCHERBAK. *Des lésions du syst. nerv. par le poison diphtérique,* Rev. de neurol., 1893.

28. ENRIQUEZ et HALLION. *Myélite par la toxine diphtérique.* Semaine médicale, 1894.

ID. *Poliomyélite expérimentale per la toxine diphtérique chez un singe.* Semaine médicale 1895.

29. CROCQ. *Recherches expérimentales sur les altérations du système nerveux dans les paralysies diphtériques.* Arch. de Méd expér. et d'anat. pathol. Vol. VII, 1895.

30. COURMONT, DOYON et PAVIOT. *Lesions nerveuses expérimentales engendrées par la toxine diphtérique.* Arch. de Physiol. normale et pathol., n. 2, 1896.

31. DONAGGIO. *Alterazioni del sistema nervoso nell' intossicazione difterica sperimentale.* Atti del IX congresso della Società freniatrica italiana, tenuto in Firenze nell'ottobre 1896 - Reggio-Emilia 1897.

32. MARTINOTTI e TEDESCHI. *Ricerche sugli effetti dell' inoculazione del carbonchio sui centri nervosi.* Lo Sperimentale 1892.

33. ZAGARI e DE VESTEA. *La trasmissione della rabbia per la via dei nervi.* Giorn. intern. di scien. med. 1887.

14. TEDESCHI. Riv. speriment. di fren. e med. legale, 1893.

35. CHARRIN. Citato da ROGER nel trattato di medicina di CHARCOT, BOUCHARD e BRISSEAUD. Trad. ital., vol. I.

36, DEUTSCHMANN. Graefe's Arch. 1881, Bd. 27.

37. DE RENZI. *La tisichezza polmonare.* Napoli 1889.

38 SCHMAUS. *Die Kompressions-myelitis bei Karies der Wirbelsäule.* Wiesbaden 1890.

39. VASSALE. *Dei centri nervosi come mezzo di cultura, e degli effetti della inoculazione diretta nei medesimi del bacillo del carbonchio e della tubercolosi.* Riv. sperim. di freniat. e med. legale, 1892.

40. TEDESCHI. *Inoculazione della tubercolosi nei centri nervosi.* Riv. sperim. di med. legale, 1893.

41. BELFANTI. Nota a pag. 75 della traduzione italiana della *Diphtérie* di H. BOURGES.

42. CHARRIN. Semaine medicale, 1893, pag. 302.

43. D'ABUNDO *Ulteriori ricerche sulle vie linfatiche del sistema nervoso centrale.* Riv. di freniat. e med. legale, 1894.

44. ENRIQUEZ et HALLION. *Sugli effetti fisiologici della tossina difterica.* Riforma medica 1895. Vol. III. pag. 243.

45. BECK e STAPA. *Influenza del virus difterico sulla circolazione.* Riforma medica 1895, Vol. II, pag. 433.

46. MYA. *La fase iniziale della difterite.* Settimana medica dello Sperimentale, 1897.

47. CORNIL et RANVIER. *Manuel d'histologie pathologique,* pag. 600.

48. GUERRIERI. *Degenerazioni sistematiche per avvelenamento da fosforo.* Rivista di freniatria e medicina legale, 1896.

49. MASETTI. *Alterazioni del sistema nervoso per avvelenamento da antipirina.* Rivista di freniatria e medicina legale, 1895.

50. VASSALE. *Sulla differenza anatomo-patologica tra degenerazione primaria e secondaria dei centri nervosi.* Rivista di fren. e med. leg. 1891.

— *Degenerazioni sistematiche primarie e secondarie.* Rivista di fren. e med. leg. 1896.

VASSALE e DONAGGIO. *Le alterazioni del midollo spinale nei cani operati di estirpazione delle ghiandole paratiroidee.* Rivista di fren. e med. leg. 1896.

51. LUGARO. *Nuovi dati e nuovi problemi nella patologia della cellula nervosa.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1896. Vol. I, fasc. 8. p. 314-317.

52. — *Sulle alterazioni delle cellule nervose dei gangli spinali in seguito al taglio della branca periferica o centrale del loro prolungamento.* Rivista di pat. nerv. e ment., vol. I, fasc. 12, 1896.

III.

Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Siena

L'IMMAGINE VISIVA CEREBRALE

pel prof. BALDUINO BOCCI

Il prof. F. Vizioli dell'Università di Napoli stampa una memoria dal sopracitato titolo nel periodico suo e del prof. Bianchi - *Annali di Neurologia* (1) - e così ha occasione di ricordare una serie intera di miei lavori, ribadendo esperienze fondamentali e utilizzando con molto acume alcuni fatti di *audizione colorata*, a conferma delle mie e sue osservazioni, eseguite coll'encefaloiconoscopio (2) o altro apparecchio analogo.

Colgo volentieri l'occasione di ringraziare l'autorevole Collega per aver richiamato l'attenzione degli studiosi su tema di tanta importanza, spronandoli a verificare i fatti addimostrati, e mi è grato ad un tempo il contributo delle sue personali esperienze dirette ad approfondire l'argomento e a rimuovere le poche obbiezioni mossemi da chi non aveva avuto comoda possibilità di ripetere i vari esperimenti.

Amante il Vizioli di una critica seria, come quella che può venire suggerita dalla lunga educazione dei laboratori, ripetè prima in privato poi in pubblico (3) taluni dei miei principali esperimenti, valendosi della lastra smerigliata con apposita figura posteriormente rischiarata da una lampada *Auer* della forza di 50 candele. Potè in tal modo convincersi che oltre *l'immagine postuma retinica* nel senso degli autori, havvi un'*immagine visiva cerebrale* nel senso da me voluto.

Difatti è da qualche tempo ch'io tento legittimare con numerose prove sperimentali una necessaria distinzione tra immagine postuma e immagine visiva cerebrale. Non è il caso di tornare ora nuovamente ad insistere su quelle prove; basterà solo che il lettore ricordi come la genesi retinica dell'immagine postuma *monoculare* non può in alcuna guisa invocarsi per ispiegare la proiezione possibile di un'immagine consimile per mezzo dell'occhio riposato, ossia dell'occhio che non partecipò affatto alla fissazione obiettiva; quest'immagine, identica per figura e differente per molti caratteri (non esclusi i cromatici), non può essere giustamente interpretata se non ricorrendo all'impressione centrale e propriamente cortico-cerebrale, « immagine visiva cerebrale ».

Ma da quelle indagini scaturirono conclusioni molteplici, di cui ecco le più interessanti (4):

L'immagine postuma distinguesi in *immediata* e *mediata*.

L'immagine postuma immediata è *oggettiva* e *soggettiva* ad un tempo: oggettiva, perchè intimamente legata all'oggetto fissato e alle conseguenti modificazioni d'indole periferica somatica, ossia retiniche, che ne sono conseguenza; soggettiva perchè anche essa mette capo al centro cosciente del soggetto, che

(1) Annali di Neurologia, editi da F. Vallardi. Anno XVI. Fasc. I, pag. 7-27.

(2) B. Bocci. *Un nuovo apparecchio « l'encefalo-icono-scopio »* ecc. R. Accad. dei Fisiocritici di Siena, seduta del 24 giugno 1896.

(3) *Conferenza sperimentale con applicazioni alla neuropatologia*, fatta all'Accademia Pontaniana nella tornata del 28 agosto 1897.

(4) B. Bocci. *L'immagine visiva cerebrale.* Policlinico, appendice al fasc. I, anno IV, vol. IV. Idem. Annali di Ottalmologia, anno XXVI, fasc. 3 Idem, Archives de Biologie di A. Mosso, tomo XXVII, fasc. I, pag. 158, dove si comincia col chiamarmi Borri in luogo di Bocci.

ne mira mercè l'*occhio attivo* la proiezione nello sfondo. Se questo centro è eccitato così debolmente da non dar luogo all'immagine cerebrale veduta dall'occhio riposato, allora i caratteri obbiettivi dell'immagine postuma prevalgono e si rendono più manifesti allo stimolo periferico fatto dall'*ammiccamento palpebrale;* se invece il centro è molto eccitato, in guisa da dar luogo all'immagine cerebrale propriamente detta, allora i caratteri subbiettivi dell'immagine postuma prevalgono in modo assoluto.

L'immagine postuma mediata è unicamente soggettiva, perchè di elaborazione centrale e indipendente da vere e proprie modificazioni dell'*occhio riposato;* essa è propriamente un'*immagine visiva cerebrale.*

L'immagine visiva cerebrale è soggetta alla decomposizione cromatica, e questa decomposizione è parziale e successiva, cioè s'avvera contemporaneamente solo in modo appaiato (per ciascun paio dei così detti colori complementari): tuttavia si può asserire che essa passa per stadi colorati di rosso, di arançiato, di giallo, di verde, di bleu, d'indaco, di violetto, e che i centri percipenti corticali decompongono la luce bianca nei colori spettrali.

L'immagine visiva cerebrale *cromatica*, in correlazione all'immagine postuma *acromatica*, è di più difficile preparazione e di più tarda apparizione sullo sfondo guardato. Col prevalere dei caratteri subbiettivi, ha luogo anche per l'immagine postuma la decomposizione cromatica.

L'immagine visiva cerebrale tanto più presto compare, tanto più vivace si manifesta e per più lungo tempo, quanto più rimarchevole (anche per qualità) fu l'illuminazione obbiettiva, e a siffatte influenze in modo spiccato soggiace anche l'immagine postuma. L'inverso accade con la luce subbiettiva, cioè propria dell'occhio: l'immagine cerebrale insorge meglio e si mantiene per più lungo tempo, quando è scarsissima e quasi nulla la luce propria dell'occhio.

L'eccitamento luminoso con incidenza troppo angolare sul decorso delle fibre ottiche, non altrimenti di quello elettrico sul nervo in genere, riesce talvolta inefficace per la genesi dell'immagine postuma, e quasi sempre inefficace per la genesi dell'immagine visiva cerebrale.

L'immagine visiva cerebrale è, come tale, immutabile nella forma e nella grandezza; è mutabile come immagine veduta, cioè proiettata all'esterno, perchè soggetta alle esteriori contingenze di giudizio.

L'immagine visiva cerebrale è mutabile per ciò che riguarda la grandezza, la quale è necessariamente in correlazione del giudizio della distanza.

L'immagine visiva cerebrale, proiettata al di fuori, è grande o piccina, distante o vicina, a seconda del giudizio che si fa del limite o reale o apparente di proiezione sul campo visuale. L'accomodamento e le forze che vi presieggono non sono sotto questo rispetto necessari al giudizio della grandezza e della distanza.

L'immagine visiva cerebrale può apparire sino a un certo punto rilevata sullo sfondo, e il rilievo è fatto da semplici linee prospettiche, senza chiaroscuri e sfumature. Basta a questo compito la proiezione dell'immagine visiva cerebrale all'esterno per mezzo del *solo occhio riposato*.

Come avviene questa proiezione dell'immagine visiva cerebrale all'esterno, per mezzo dell'occhio riposato, dopo aver provocato l'immagine postuma con intensa fissazione obbiettiva? Indubbiamente avviene perchè la retina è intimamente legata al sensorio, cosicchè gli eccitamenti in essa prodotti seguono il loro inevitabile cammino, già in gran parte segnato dall'anatomia e dall'istologia.

L'ipotesi di Ramon y Cayal, per la quale l'impressione ricevuta dai coni sarebbe condotta allo strato profondo della zona plessiforme esterna (strato intergranulare) e raccolta dai pennacchi distesi delle cellule bipolari dei coni (strato granulare interno) e poi da quelli delle cellule ganglionari, mentre la impressione ricevuta dai bastoncelli sarebbe condotta allo strato superficiale

della zona plessiforme e raccolta invece dalle cellule bipolari dei bastoncelli e poi dal corpo delle cellule ganglionari giganti, si concilia meno di quanto si può credere colla legge fisiologica della conduzione isolata e colla figura esattamente geometrica dell'immagine visiva cerebrale. L'impressione dei coni e bastoncelli si propaga ai cilindri assili ottici, quindi alle fibre ottiche, ai nervi ottici, al chiasma, ai tratti ottici per giungere ai centri ganglionari intermedi, ai centri superiori corticali. Ogni trasmissione singola segue una sola linea longitudinale di elementi e non gruppi cellulari a contatto più o meno intimo, più o meno esteso a seconda dell'intensità iniziale dell'eccitamento. Le fibre interemisferiche di associazione, constatate all'esame diretto, spiegano il comparire dell'immagine all'occhio sinistro nel nostro modo di esperimentare. Gli effetti reciproci, cioè da occhio ad occhio, che furono riscontrati da parecchi esperimentatori, non si potrebbero comprendere senza un'azione intercentrale o intracentrale, quali noi invochiamo nel caso nostro. Le esperienze fisiologiche sulle sfere visive nel cane e nella scimmia concorrono pure mirabilmente al nostro assunto, pur lasciando per ora impregiudicata la questione se realmente trattasi di duplice centro corticale, in ispecie nel *senso psichico*. Volendo pertanto riepilogare e anche meglio dilucidare le considerazioni esposte, che hanno certa attinenza col modo di genesi dell'immagine visiva cerebrale, troverei opportuno esprimermi come segue:

Se nella visione monoculare diretta si prende di mira una semplice linea verticale, come quella che può venire assai bene divisa nei suoi punti molteplici, l'immagine reale e rovesciata proiettata sulla retina è del pari scindibile in altrettanti punti immediatamente vicini.

Ritenendo che basta interceda il piccolo diametro del membro esterno di un cono (= m. m. 0,00066 nella fovea secondo M. SCHULTZE), perchè due punti-immagine vicinissimi vengano percepiti separatamente, l'immagine retinica lineare dovrà occupare una serie *continua* di coni ed anche più serie continue e contigue di coni, a seconda della sua grossezza.

Ritenendo che nella fovea ciascun cono abbia la sua fibra nervosa di conduzione centripeta (in 1 mmq. della fovea si troverebbero secondo SALZER 13,200-13,800 coni), vi saranno altrettante fibre percorse dall'eccitamento nerveo per quanti sono i coni stimolati.

Ritenuto il cammino non interrotto di siffatte fibre, dovrà l'eccitamento ridestatosi in esse mettere capo in altrettante cellule grigie o aggruppamenti di cellule grigie specializzate, di guisa che all'immagine retinica periferica nella retina dell'occhio corrisponda un'immagine centrale, che si potrà magari considerare di natura prevalentemente dinamica. Quest'immagine sarà nel centro corticale occipitale opposto ed eteronimo *pel cane,* e nel centro occipitale omonimo ed eteronimo *per la scimmia* e *per l'uomo*, ammesso che in questo e in quella la macchia gialla sia proiettata a metà quasi uguali sopra le due sfere visive; di modo che un oggetto di dimensioni non certo minime, e perciò nel nostro caso una linea sufficientemente lunga, si trova percepito dalla sfera o centro visivo di destra e di sinistra, e precisamente la metà destra dell'oggetto dal centro sinistro e la metà sinistra dal centro destro.

Accertata l'esistenza di fibre interemisferiche di associazione, ne viene implicita la possibilità del trasporto intercentrale dell'immagine, cioè tra sfera e sfera corticale (cane), o della reciproca influenza intracentrale, cioè tra le due metà delle sfere visive (scimmia, uomo). Ammessa questa possibilità, è bene ottenerne la prova con la proiezione dell'immagine (ora indubbiamente cerebrale) all'esterno *per via dell'occhio riposato,* ossia dell'occhio in cui non avvenne impressione retinica e da cui non provenne immagine postuma di niuna specie.

Verificatasi questa proiezione all'esterno, l'immagine cerebrale acquista a buon diritto il nome di *visiva,* perchè riveduta (nel campo visuale dell'occhio asso-

lutamente riposato) *nei suoi caratteri primari e secondari,* che è quanto dire di elaborazione specifica delle cellule grigie corticali.

* * *

Ma se si trovassero fibre anastomotiche fra una retina e l'altra, come quelle che già una volta si pensò decorrere nella parte anteriore del chiasma dei nervi ottici? Bene avverte il Vizioli che « queste fibre furono ammesse più per induzione teoretica, allorchè si discuteva sulla esistenza anatomica dell' *oftalmite* così detta *simpatica,* che per osservazione diretta. Oggidì sono revocate in dubbio queste fibre tra occhio ed occhio, e basti citare il parere di un sommo scrittore inglese, il Gowers, che, tuttochè abilissimo clinico, ha saputo ben vedere e decifrare degli oscuri fatti di struttura anatomica, tanto da collegare il suo nome ad un fascio del midollo spinale, che tutti oggi chiamano *fascio di Gowers,* dalla sola osservazione ben fatta sulla alterazione midollare in un uomo che riportò una lesione nel midollo spinale ». Il Gowers dice chiaramente: « l'antica opinione che vadano fibre da un nervo ottico all'altro, per la parte anteriore del chiasma, pare sbagliata ».

Una comunicazione preventiva del dott. Pagano (1) ammonisce però recentemente non esser poi così errata l'opinione di vie associative periferiche del nervo ottico. Egli praticando nei cani la sezione del nervo ottico un poco al di là del chiasma, e per conseguenza al di sotto della dura madre, e applicando il metodo di Marchi-Vassale, dice d'avere riscontrato la degenerazione non solo nel moncone centrale e periferico del nervo ottico tagliato, bensì anche la degenerazione parziale del nervo ottico del lato opposto. Il numero delle fibre degenerate, assai notevole dopo 18 giorni, lo diviene di più dopo un mese e, benchè sparse in tutto il tronco nervoso, sono in più grande quantità dal lato temporale del nervo, cioè nella parte più lontana del nervo tagliato. L'A., è vero, confessa di non avere ancora dati sicuri rapporto al cammino di tali fibre nel chiasma e molto meno dati sulla possibilità di alterazioni cellulari nella retina dell'occhio non operato. Nondimeno si crede già autorizzato di ammettere definitivamente un ordine di neuroni che vada da una retina all'altra, funzionando così come un sistema d'associazione periferico (2).

È evidente che, in attesa di leggere nel lavoro completo gli esatti particolari dei metodi d'indagine impiegati, per risalire alle più verosimili ragioni del fatto osservato, si può fondatamente sin da ora ritenere che ricerche congeneri non riescono ad infirmare la genesi dell'immagine visiva cerebrale. L'accertare vie più o meno numerose di comunicazione interoculare periferica non può menomare il concetto che si ebbe e si ha del conducimento nervoso: le fibre nervose sono semplici *vie di trasmissione* e non già *centri di elaborazione specifica.* Nè d'altronde è così facile escludere la derivazione centrale e propriamente cerebrale del fascio fibroso o dei fasci fibrosi, che degenerano in seguito al taglio. Non fa quindi meraviglia se l'Obersteiner, riassumendo tali ricerche nel *Centralblatt* (3), ne contradice apertamente il significato: «Keineswegs dürfen wir aber, wie Verf. irrthümlich meint, in ihnen (Fasern) ein peripheres Associationsbündel (vie dirette di comunicazione periferica) sehen ».

Del resto sono tanti i fatti accumulati in favore della genesi cerebrale dell'immagine, rinviata per l'occhio riposato dopo avere promosso una intensa immagine postuma nell'occhio attivo, che il Vizioli se ne mostra pienamente con-

(1) Pagano. Archives italiennes de Biologie, tomo XXVII, fasc. III, pag. 592.

(2) Era in ogni caso più agevole dimostrarne l'esistenza nella rana, necessitando anzi tutto spiegare per la ipotetica via e non per altra (*attraverso il cervello!*) gli accorciamenti dei coni nella retina per illuminazione dell' altro occhio. Cfr. Engelmann, Pfluger's Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd XXXV, pag. 498 e seg.

(3) Centralblatt f. Physiol. Bd. XI, n. 4, pag. 136.

vinto e riproduce in apposita tavola delle figure differenziali. Lamenta anzi un poco che io non mi sia a lungo soffermato su tali note distintive in mezzo alla numerosa serie di fatti addotti nelle separate comunicazioni fatte all'accademia dei Fisiocritici di Siena e nel lavoro riassuntivo pubblicato nel *Policlinico* di Roma. Dal che comprendo come al prelodato professore non sia pervenuta un'altra memoria inviatagli l'anno scorso e nella quale i salienti caratteri differenziali tra immagine postuma e immagine visiva cerebrale venivano non solo diffusamente esposti, ma anche spiegati in ogni parte loro (1).

È quindi oggi di non dubbio interesse ritornare un poco a quanto ebbi in tale circostanza occasione di pubblicare, adottando la buona pratica additatami dal VIZIOLI medesimo, di raffigurare in apposita tavola le immagini in discorso, acciocchè le note differenziali risaltino con maggiore facilità alla mente del lettore.

Si prende la nera cassetta rappresentata dalla fig. 1ª (cfr. tav. infine), si porta in una stanza rischiarata dalla luce del giorno e si colloca sopra un tavolo accostato ad una delle bianche pareti della camera. Ponendo il gancio *E* e l'omonimo del lato opposto nella posizione del gancio *D*, tutta la parete in legno col doppio lume *Z M L O* può essere tolta (2). Si abbassa la lastra di vetro latteo *B*, e si dirige ora lo sfondo aperto della cassetta contro il bianco muro, utilizzando per l'illuminazione della lastra il moderato riflesso del muro medesimo.

Si comprende con facilità come il rischiaramento della lastra sarà *minimo* quando il fondo aperto della cassetta trovasi proprio vicino al muro (2-3 cm.), *mediocre* quando trovasi alla distanza di 10-15 cm., e *massimo* alla distanza di parecchi decimetri, poichè la progressiva lontananza della bianca parete del muro favorisce sempre più l'illuminazione interna della cassetta e della lastra che l'osservatore guarda sedendosi acconciamente e coprendosi il capo di un drappo nero, come suole praticare il fotografo.

Lo sperimentatore prenda ora con la destra il cartoncino bianco *con quadrato nero* rappresentato dalla fig. 2ª e si rechi a guardarlo col *solo* occhio destro (l'occhio sinistro chiuso e bendato!) vicino alla finestra e sul cammino della luce solare entrante. Avverto che questa è una condizione che può facilmente venire soddisfatta nel Laboratorio di fisiologia di Siena, e propriamente nella camera di fisica, e meglio ancora in quella di vivisezione, durante alcune ore di mattinate serene. La fissazione dell'occhio destro durerà per 10 minuti secondi.

Ciò fatto, lo sperimentatore si siede *subito* d'innanzi alla cassetta ricoprendosi il capo, e guarda coll'occhio attivo il puntino centrale della lastra mediocremente rischiarata. Vi vede comparire l'immagine postuma negativa del quadrato bianco della fig. 3, su fondo grigio o grigio-azzurrognolo.

Chiude l'occhio destro, apre il *riposato* e guarda con questo il puntino centrale della lastra. Vi vede comparire le figure 4ª, 5ª, 7ª dell'annessa tavola, cioè:

1° L'immagine visiva cerebrale di un quadrato			*verde*	su fondo	*rosso*
2° »	»	»	*rosso*	»	*verde*
3° »	»	»	*giallo-arancio*	»	*bleu* (3).

Constata così la differenza di cromatismo tra immagine postuma e imma-

(1) B. BOCCI. *I colori soggettivi e i loro caratteri genetici* (conferma e spiegazione dimostrativa delle fondamentali esperienze pubblicate nel lavoro: l'*immagine visiva cerebrale*). Accad. Fisiocritici, seduta 26 maggio 1897.

(2) Aveva servito ad altre esperienze, relative alle ombre colorate.

(3) Questo stadio è spesso preceduto da un altro *con quadrato giallo su fondo azzurro* (fig. 6ª). Noto una volta per sempre che io intendo segnalare unicamente le fasi più spiccate al loro punto culminante di luminosità e di saturazione cromatica, tralasciando le molte tinte intermedie o di passaggio di cui ebbi già a discorrere nei precedenti lavori « su i colori subbiettivi ».

gine visiva cerebrale, nonchè le principali fasi colorate di quest'ultima in confronto della fase sempre immutata dell'immagine postuma.

L'osservatore si riposa per qualche tempo; poi ripete l'esperimento contenendosi nella stessa guisa per ciò che concerne la fissazione obbiettiva; ma questa volta siede d'innanzi alla cassetta tenendo gli occhi chiusi e pone mente all'*unica* immagine che gli sembrerà molto rimpicciolita. Vede ad occhi chiusi:

1° Quadratino *verde* su fondo *rosso*
2° » *rosso* » *verde*
3° » *giallo-arancio* » *bleu.*

Conchiude legittimamente che queste erano le immagini che si proiettavano per l'occhio riposato, e con logica induzione è già proclive a ritenere che le medesime dovranno pure (con uguaglianza di caratteri iniziali e successivi) proiettarsi per l'occhio attivo, *purchè questo guardi la lastra rischiarata al minimo.* E la riprova lo conferma pienamente nella fatta induzione.

Quindi è vero che:

L'immagine postuma mediata (cioè quella che io ho chiamato *immagine visiva cerebrale*) si proietta inalterata e benissimo tanto per l'uno che per l'altro occhio, se la sua *luminosità* (luminosità subbiettiva) vince di gran lunga quella dello sfondo fissato (luminosità obbiettiva). Se invece la luminosità obbiettiva dello sfondo vince quella subbiettiva dell'immagine, allora questa non si proietta affatto per l'occhio attivo affaticato, il quale è solo atto a vedere l'immagine postuma negativa del quadrato bianco.

L'osservatore, acquistate queste sicure convinzioni, ritenterà in altro giorno l'identica prova. Senonchè in luogo di fissare la lastra rischiarata mediocremente o al minimo, farà sì che la medesima sia potentemente illuminata, allontanando la cassetta dal muro per parecchi decimetri. Dopo avere constatato l'apparizione costante del quadrato bianco coll'occhio attivo, schiude l'occhio riposato e nota *un ritardo notevole* nell'esteriore proiezione dell'immagine visiva cerebrale. Finalmente questa compare, ma nella sua seconda fase di quadrato rosso su fondo verde.

Quindi è vero che:

Se la luminosità dello sfondo fissato vince quella subbiettiva dell'immagine, allora questa si proietta con ritardo per l'occhio riposato a cui quindi appare solo nel 2° e 3° stadio. Si può calcolare questo ritardo mediante un segnale elettrico, che in esperienze comparative tracci sul chimografo di Ludwig, con indice a *0*, il momento iniziale di ciascun atto compiuto dall'osservatore, che preme a bella posta il bottone di chiusura di apposito manipolatore elettrico (1).

*
* *

Il Baquis (2) prima e il Vizioli ora hanno molto insistito sul fatto già da me rilevato, dello spontaneo disparire e ricomparire delle fasi cromatiche. Il Baquis si esprimeva così: « Chiunque può accertarsi che se si osserva fissamente un oggetto bene illuminato, con ambedue gli occhi, e se ne sviluppa quindi l'immagine postuma in una stanza assolutamente oscura, essa si manifesta ben presto, non solo ricca delle più vivaci intonazioni cromatiche lentamente degradanti nelle varie radiazioni spettrali, ma la sua parvenza rimane costante dinnanzi allo sguardo, finchè gradualmente svanisce col diminuire della bilaterale impressione retinica. Ma se invece si fissa il cartone soleggiato non con ambedue gli occhi ma col solo occhio destro, tenendo il sinistro chiuso e bendato, e poi si aprono ambedue in una stanza perfettamente oscura, si vede

(1) Cfr. Policlinico lav. cit. *sull'immagine visiva cerebrale,* capitolo V.
(2) E. Baquis. *Esiste un'immagine visiva cerebrale?* Livorno, A. Debatte, 1897.

anchè in questo caso, l'immagine postuma dell'occhio destro apparire dinnanzi allo sguardo nel campo visivo comune, cogli stessi caratteri di quella innanzi osservata; solchè essa non si mostra più fissa e costante, ma animata da ritmiche fasi di apparizione ed evanescenza ».

Evidentemente trattasi di un errore di osservazione, perchè la scomparsa e il ritorno delle immagini hanno luogo indubbiamente anche nei casi di pregressa fissazione binoculare di un oggetto potentemente illuminato. Certo — se questo non fu il caso, cioè se l'oggetto fu invece rischiarato *debolmente* — allora le immagini postume rimangono costanti, finchè gradatamente spariscono per non più ritornare; ma sono immagini postume nel senso degli Autori, non già immagini visive cerebrali con spiccata decomposizione cromatica.

Non incorrendo nel suddetto errore, le conseguenze che si traggono dai riferiti esperimenti sono tutte in favore della tesi da noi sostenuta, e ben se ne avvide il Vizioli, che sentì la necessità di evocare le leggi sull'*interferenza della luce* per spiegare la repentina evanescenza delle immagini e la fugace oscurità che le accompagna. Dice il Vizioli: « Or bisogna ricordare quanto abbiamo premesso: le immagini colorate sono molte e diverse e percorrono tutta la serie della scala cromatica, non dimenticando che si soffermano nel loro apparire e spesso sono sostituite da un campo interamente oscuro. Ciò non significa intermittenza, soltanto ma anche privazione assoluta di luce. Nei miei esperimenti, trattandosi di onde luminose, non si può non applicare la legge della interferenza ».

Forse io mi discosterò da questo parere del Vizioli; ma affinchè il mio modo di spiegare il fenomeno abbia una base sperimentale è d'uopo procedere con ordine e familiarizzarsi, per così dire, colle seguenti ricerche sistematiche:

Si fissi con ambo gli occhi e alla luce diffusa diurna un nero quadrato in campo bianco per proiettarne poi l'immagine negativa su fondo grigio con punto centrale di mira. Si perverrà a tenere l'immagine centrata al punto di mira con massima facilità da chiunque sia un poco abituato a simili esperimenti. Un'osservazione attenta rivela che l'immagine:

a) si forma e si delinea gradatamente,
b) raggiunge presto il grado più alto di luminosità o di chiarore,
c) rimane per qualche poco immutata in tale stadio di maggiore perfezione che smentisce l'invocata ipotesi della stanchezza,
d) si oscura poi nei contorni,
e) l'oscurità si estende verso il centro,
f) scompare nella tinta dello sfondo,
g) *non riappare* per qualsiasi tentativo.

Dopo il necessario riposo si ripeta l'esperimento, e mentre l'immagine negativa del quadrato bianco è vivacemente proiettata sul fondo grigio, si prema uno dei bulbi dall'esterno all'interno tentando sdoppiarla, e *si noti* che non si riesce nell'intento, coincidendo con la esercitata pressione la scomparsa dell'immagine.

In un'altra prova si constati come, sviluppata nello stesso modo l'immagine negativa del quadrato bianco e mantenuta la medesima fissa intorno al punto di mira del cartone grigio, non s'inalzi e non si abbassi spontaneamente. Ogni spostamento in alto o in basso dei bulbi (nonchè ogni deviazione laterale) la fa scomparire pur riottenendola poi nei nuovi punti di fissazione, se naturalmente non erasi raggiunto lo stadio di definitiva spontanea estinzione.

Proiettata nuovamente l'immagine sul cartone grigio, se ne fissi l'angolo superiore di sinistra e inclinando il capo se ne segua lo spostamento da sinistra a destra, dal basso all'alto; si vedrà che il quadrato della posizione *a* □ passerà gradatamente alla posizione *b* ◇.

Si guardi fugacemente il quadrato nero a 1 m. e 50 di distanza almeno, e se ne renda assai più piccole le dimensioni fissandolo attraverso una lente biconvessa tenuta dalla destra a braccio proteso; si abbassi il braccio e si fissi ora il quadrato provocando l'immagine negativa e proiettandola sul cartone grigio. Verificata la proiezione, si interponga allo stesso modo la lente, assicurandosi che il quadrato veduto non cambia di grandezza, ossia non diventa, come nel primo caso, *più piccolo*.

Ora si guardi (coll'occhio destro) il quadratino soleggiato (fig 1ª della tavola), proiettandone per l'occhio sinistro l'immagine cerebrale sulla lastra di vetro: allo stesso modo si potrà verificare l'inutilità della interposizione della lente allo scopo d'alterarne le dimensioni, la possibilità della deviazione angolare inclinando il capo; ma, proseguendo, si verificherà pure che il girare del bulbo oculare non fa sparire - naturalmente durante il periodo di evoluzione della stessa fase cromatica - l'immagine del quadrato, che pare alcune volte segua un movimento analogo alle così dette *mosche volanti* del vitreo (1); si rileverà che non scompare e molto meno si sdoppia colla pressione laterale bulbare e infine che l'immagine visiva cerebrale:

a) si forma e si delinea gradatamente nel suo stato cromatico iniziale;

b) raggiunge presto, passando per tinte e sfumature molteplici, il grado più alto di cromatismo e luminosità;

c) raggiunto questo, improvvisamente dispare nel buio;

d) ricompare cogli stessi caratteri e collo stesso periodo ascensionale;

e) scompare e ricompare ancora, ecc.;

f) comincia la 2ª fase cromatica con lo stesso periodo ascensionale per svanire e ritornare una e più volte;

g) passa alla 3ª fase col consueto incremento di luminosità e cromatismo, cogli oscuramenti e fughe repentine, coi ritorni immancabili finchè tutto finisce.

Anche non volendo insistere sulle altre note differenziali, che insieme a quelle rilevate nelle altre comunicazioni raggiungono omai un numero sì rilevante, chi può negare che in quest' ultimo caso noi abbiamo propriamente a che fare con un focolaio generatore attivissimo d' immagini, con cambiamenti della più grande importanza, inesplicabili affatto senza il concorso dei centri, senza l'energia specifica degli aggruppamenti grigi e delle cellule grigie?

Eppure Mario Panizza, che io ho sempre ammirato per la sua logica sobria e rigorosa in qualsiasi capitolo delle sue opere, dove l'acume critico non venga forviato dal preconcetto che egli ha sulla fisiologia del sistema nervoso, non vuol sentir parlare di accentramento d'immagini *sia pure visive;* e in un suo recente lavoro (2), mentre si piace di riconoscere il valore delle mie osservazioni, ne disconosce così *en passant* il significato. Confido che egli, studioso com' è, voglia un poco ritornare sulle orme, e convincersi che oltre *l' esteso oggettivo* (del mondo esteriore), vi ha anche un *esteso soggettivo*, provato dalle nostre immagini cerebrali proiettate energicamente al di fuori con *forme geometriche* nette e precise; *esteso materializzato* e *limitabile*, che non ha nulla a vedere col suo *spazio mentale* e colla psiche, che non è mio compito indagare. Ma il lettore dirà che io ho divagato dall' argomento, avendo fin qui rilevato differenze sostanziali fra immagine postuma e immagine visiva cerebrale, senza spiegare il periodico scomparire e ricomparire di quest'ultima; il che appunto mi era proposto di fare. Ma il lettore stesso mi scuserà volentieri, pen-

---

(1) Il fenomeno è tanto più appariscente, quanto è più piccola l' immagine (p. es.: immagine ottenuta per fissazione di breve fiammella di gas acetilene).

(2) Mario Panizza, *I nuovi elementi della psicofisiologia.* Roma, E. Loescher, 1898.

sando che fu bene insistere un poco sulla tecnica di siffatte esperienze, anche nella considerazione di spianare per così dire la via a chiunque voglia insieme alle medesime eseguirne anche alcune altre più complesse e difficili, che vado ora ad esporre.

L'osservatore siede dinnanzi alla lastra di vetro latteo, colloca la cassetta vicinissima al muro e si copre il capo del drappo nero. Avendo egli già fissato coll'occhio destro (il sinistro chiuso) il cartoncino bianco con quadrato nero per 10-15 secondi, vede proiettata sulla lastra l'immagine del quadrato verde (1° stadio cromatico) con tutta chiarezza. La stessa immagine vede coll'occhio sinistro (il destro chiuso), e constata così l'isocromatismo delle due immagini, di cui quella che si estrinseca per l'occhio riposato appare sempre con un po' di ritardo.

L'osservatore tira a sè la cassetta, allontanandola dal muro, che è quanto dire illuminando notevolmente la lastra, e nota effetti diversi per l'occhio attivo e per l'occhio riposato; effetti che si possono riassumere come segue: L'occhio riposato, supponendo che appunto il medesimo fosse intento all' immagine, la vede scomparire nell' istante stesso della maggiore illuminazione e ricomparire di poi (ritornando a fissare) collo stesso colore o col colore pertinente alla fase successiva se la fase precedente è trascorsa; l' occhio attivo, supponendo che alla sua volta questo fosse intento alla sua immagine, non la vede già scomparire nel momento della maggiore illuminazione, ma solo ne constata il decoloramento completo, poichè un quadrato bianco (immagine postuma) appare al posto di quello cromatico.

Ritornando però l'occhio attivo a riguardare nel buio, si ripristina come è naturale l' immagine colorata della prima fase, e in ogni caso compare l' immagine colorata della fase immediatamente vicina (immagine visiva cerebrale), ammettendo sia trascorso il tempo necessario per tale passaggio cromatico.

L'altro nostro apparecchio - l' encefaloiconoscopio - si presta altrettanto bene alle stesse osservazioni: si può cioè constatare a piacere l'isocromatismo pei due occhi dell' immagine visiva cerebrale proiettandola al buio, o invece vedere l' immagine postuma semplicemente bianca (negativa) mercè l'accresciuto rischiaramento dello sfondo fissato e l' immagine cerebrale *cromatica* sempre nei diversi suoi stadi.

Senza diffondermi nella tecnica necessaria per questa seconda serie di esperimenti , mi basterà ricordare che gli oggetti destinati alla fissazione dell'occhio attivo sono le figure nere (quadrato, disco, cono, pupazzetto) della lastra a smeriglio e che la maggiore illuminazione dello sfondo si ottiene per mezzo degli specchi dell' encefaloiconoscopio (1).

In conclusione, data la decomposizione cromatica cerebrale, tutto resta ammirabilmente chiarito e dimostrato: i colori subbiettivi appaiono ad occhi *chiusi* o *aperti e quasi nel buio*, in guisa che la luminosità soggettiva vinca in modo assoluto la scarsissima luminosità obbiettiva, cioè dello sfondo fissato. Se questo all' incontro è soverchiamente rischiarato, l'occhio attivo trovasi nelle condizioni più adatte all'esteriore proiezione dell' immagine postuma e l' occhio riposato riesce *solo con ritardo o con diminuita* nitidezza a vedere quella da noi detta immagine cerebrale. Il cromatismo di questa immagine segue, come si disse, un ordine vero e proprio, nel quale ogni *deroga è semplicemente apparente*, cioè dovuta alle azioni e reazioni della luce oggettiva sull' occhio attivo e riposato (2).

(1) Cfr. il lavoro citato, Policlinico, ecc.

(2) Mi giunge in questo momento un articolo del prof. Sergi, dal titolo « Intorno alla supposta immagine visiva cerebrale », nel quale egli elargisce direttamente al prof. Vizioli e indirettamente a me gli apoftegmi delle sue opere Permetterà l'egregio professore che io per ora risponda come, non esperimentando e non utilizzando i fatti dell'osservazione, quegli apoftegmi teoretici non solo non toccano ma non sfiorano neppure l'argomento di cui si tratta.

Un improvviso e rilevante aumento della luce oggettiva agisce in modo *inibitorio*, facendo momentaneamente scomparire l'immagine visiva cerebrale sullo sfondo fissato dall'occhio sinistro, mentre un tale aumento lascia sempre sussistere l'immagine postuma dell'occhio destro attivo. Questa inibizione per nuovi e intensi stimoli afferenti su quelli efferenti, che dànno luogo alla proiezione esteriore dell'immagine visiva cerebrale, si spiega come molti altri fenomeni inibitori in fisiologia e non può arrecare nessuna meraviglia.

Ma le fasi di apparizione e di evanescenza avvengono al buio ed anche ad occhi chiusi, cioè quando non è dato più invocare l'azione e reazione della luce obbiettiva. Come quindi spiegarle?

Si consideri questo, che la repentina scomparsa e l'istantanea oscurità avvengono immediatamente dopo l'acme di luminosità e cromatismo raggiunto dall'immagine cerebrale, e quando s'inizia con eccitamento minimo la fase successiva. Si consideri del pari che un tale eccitamento minimo bisognerà che decorra *latente* (scomparsa e oscurità, o meglio intermittente esteriorizzazione del fenomeno), come decorreva latente, fino a che non aveva raggiunto il necessario grado di *sufficienza*, durante quel periodo di attesa inevitabilmente necessario alla proiezione della fase cromatica primaria. Si converrà, dopo ciò, che tali considerazioni sono chiaramente bastevoli, perchè rispondenti pienamente alle conoscenze da noi possedute intorno al modo di agire degli stimoli in genere sulla fibra nervea.

Per chi poi coll'ipotesi di Ramon y Cayal ammette la possibilità di intermittente contatto dei nevroni, l'oscurità e la cessata proiezione dell'immagine non sarebbero che il logico effetto del mancato o diminuito contatto dei nevroni corticali, destinati all'elaborazione delle immagini cerebrali, colle vie di conducimento funzionanti in modo centrifugo. Comunque, io credo che, volendo dare una plausibile ragione dell'intermittenza delle immagini cerebrali, sia più agevole attingere alla fisiologia che alla fisica (ipotesi dell'interferenza) valendosi di leggi o corollari suggeriti dai fatti in osservazione, perfettamente confrontabili con tanti altri che stimoli estrinseci o intrinseci (somatici) possono promuovere sui nervi.

Siena, 2 giugno 1898.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

Anno V. **Roma, 1° settembre 1898.** Vol. V-M (Fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Un caso di Epilessia Jacksoniana

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DELLA LOCALIZZAZIONE DEL CENTRO CORTICALE DEL FACCIALE SUPERIORE

per il dott. prof. **B. SILVA**, direttore della Clinica propedeutica dell'Università di Pavia

Già fin dal 1887 SEPPILLI (*Riv. sperim. di freniatria e med. legale*, 1887, pag. 283) riferendo quattro casi di epilessia jacksoniana, nei quali non si era trovato al tavolo come causa dell'affezione un focolaio localizzato corticale, ma esisteva invece un'alterazione diffusa uguale nei due emisferi (meningite cronica) concludeva che:

« Se l'epilessia parziale jacksoniana rappresenta un elemento diagnostico importantissimo per localizzare il processo morboso (funzionale ed organico che sia) nella corteccia cerebrale in genere, però la presenza di essa non permette, per sè stessa, di pronunciare un giudizio sicuro circa la diagnosi di sede e di natura di un'affezione corticale, se cioè esista nella corteccia cerebrale un processo morboso localizzato alla zona motrice, anzichè in un'altra regione corticale, e se la lesione della corteccia sia di natura organica, oppure funzionale o dinamica ».

Ed invero si sa per le numerose osservazioni cliniche e anatomo-patologiche di questi ultimi tempi, come l'epilessia jacksoniana possa aversi non solo nelle lesioni locali o diffuse del cervello o dei suoi involucri (tumori, emorragie, trombosi, rammollimenti, infiammazioni, cicatrici, paralisi generale, sclerosi multipla, traumi),

qualunque sia la loro sede, ma anche nelle alterazioni dei nervi periferici. E v'ha di più: anche l'uremia, le intossicazioni di origine gastrica od altra, l'isterismo e la stessa epilessia vera, possono talora manifestarsi con accessi convulsivi parziali, aventi il carattere dell'epilessia jacksoniana.

Per queste ragioni l'epilessia jacksoniana non potrebbe a rigore di termine essere, come una volta si faceva, utilizzata per localizzare una data lesione corticale dei centri motorî, e quindi non sarebbe lecito in base ad essa stabilire la sede di un dato centro psicomotore. Ciò non di meno vi sono dei casi ben netti e rigorosamente studiati i quali riproducono nel modo di presentarsi come un vero esperimento sull' animale, per cui credo si possa in base ad essi e seguendo le leggi stabilite dal LUCIANI ed altri, che regolano l'eccitabilità corticale, localizzare la funzione di una data regione motoria corticale.

Tale mi pare sia il caso ch' io presento e di cui premetto la storia clinica ed il reperto anatomo-patologico.

C. Luigi, di anni 74, conciatore, ammogliato, entra nella Clinica propedeutica l'11 marzo 1898 e vi muore il 23 dello stesso mese.

La madre soffrì di disturbi nervosi, un fratello fu alcoolista e morì a 53 anni; ha una figlia di 50 anni che va soggetta a convulsioni, non si sa di che natura, ed un' altra di 37 anni rachitica; due figli maschi ed una femmina non presentano disturbi degni di nota.

Il paziente ebbe a 29 anni una forte emorragia, per frenare la quale si dovè ricorrere al tamponamento e che l'obbligò a stare a letto per due giorni. In gioventù andò soggetto a qualche febbre malarica.

A 50 anni soffrì di accessi convulsivi simili agli attuali, limitati cioè alla faccia, senza perdita di coscienza ma con perdita della favella durante l'attacco. Questi accessi venivano frequenti, sia di giorno che di notte, ogni 4′-5′, per cui il paziente fu obbligato a stare a letto per 5 settimane, dopo di che ne guarì, ma incompletamente, in quantochè gli accessi negli anni seguenti ricomparivano ancora a quando a quando, ogni mese, ogni due mesi e, pare, sempre dopo avere ecceduto nel mangiare o nel bere od in seguito a fatiche.

Dopo il Natale u. s. (dicembre 97), in conseguenza di una scorpacciata, al dire del paziente, gli accessi si fecero più frequenti, e da 15 giorni non gli lasciavano più requie, sopravvenendo ogni 3′-4′ tanto di giorno che di notte.

L'ammalato durante gli accessi non perde la coscienza, talora parla, talora non lo può, ma intende le domande, ed avverte l'insorgere dell' accesso per un senso di paura, seguito da una specie di trazione che gli fa volgere il capo a destra ed in basso. Durante e dopo l'accesso il paziente avverte addolentamento vivo alla regione occipito-parietale sinistra.

Alla fine dell'accesso, in questi ultimi giorni, nota pure un senso di fumo o nebbia nella volta della camera, si sente un po' spossato, ma poi subito rientra nelle condizioni normali.

Il paziente non ebbe mai sifilide. Non è alcoolista. All'esame dello stato presente, fatto il giorno 15, si constata, per quanto si può rilevare nell'intervallo degli accessi,

che sopprayvengono ogni 3′-4′, che il paziente è dotato di costituzione robusta ed abbastanza ben nutrito per l'età.

La fisionomia dell' ammalato appare stanca e sofferente: egli accusa dolori alla regione occipito-parietale sinistra e vi porta continuamente la mano, dolori che si fanno più forti dopo ogni accesso. Il decubito è supino. L'intelligenza è ben conservata, la loquela tarda, vi ha spesso lieve anartria. I sensi specifici sono tutti un po' ottusi, ma lievemente: il campo visivo è notevolmente ristretto. Nulla al fondo dell'occhio.

Il capo è brachicefalo, il cranio indolente alla palpazione e percussione, dolenti i fori d'uscita del V paio d'ambo i lati. La faccia è asimmetrica, appianata la fronte a destra, l'occhio destro più aperto del sinistro, appianato il solco naso-labiale di destra, abbassato l'angolo labiale dalla stessa parte, stirato invece un po' a sinistra ed in alto l'angolo labiale sinistro; l'occhio si chiude totalmente nelle contrazioni volontarie a sinistra, non a destra.

È da notarsi che al giorno d'entrata (13) esistevano i segni della paralisi facciale superiore di destra, non quelli dell'inferiore. La motilità del bulbo oculare è integra per tutti i muscoli.

Le pupille reagiscono alla luce un po' pigramente, la destra è un po' più dilatata della sinistra. La lingua sporge ora diritta, ora leggermente deviata a destra, larga, umida, con qualche cicatrice ai margini. Alito fetente; dall'angolo labiale destro scola abbondante saliva, specialmente dopo gli accessi.

Al collo nulla di notevole; la compressione delle carotidi non ha influenza sugli accessi e neppure li suscita se fatta in periodi di riposo; ciò che parlerebbe contro l'esistenza di ateroma delle carotidi e delle arterie endocraniche (Concato-Naunyn ecc.). I visceri del torace ed addome si presentano all'esame statico normali eccetto un po' di congestione delle basi polmonari ed un po' di oppressione del respiro, specialmente dopo gli accessi. Non vi sono segni di ateromasia delle arterie periferiche.

Agli arti non si presentano sintomi di paralisi motoria nè sensitiva; i tronchi nervosi sono indolenti: la forza dinamometrica è un po' diminuita a destra (il paziente è destro); i riflessi patellari, cremasterici, addominali, il faringeo sono conservati e squisiti. Vivi i riflessi tendinei d'ambo i lati.

L'ammalato presenta una temperatura normale che non cresce dopo gli accessi; il polso frequente ma regolare (80-90 e più al minuto) cresce di 16-20 battute nella fase clonica e stertorosa dell'accesso, si fa più forte e robusto nella fase tonica. Respiro regolare, 24 respiri al minuto.

Regolarmente nelle prime 4 ore di degenza all'ospedale ogni 3′-4′ il paziente era colto da accessi convulsivi che si rassomigliavano tutti nelle linee generali; alcuni però più estesi e forti, altri più limitati e leggieri.

L'accesso comincia con un corrugarsi della fronte ed un senso di paura. Il viso del malato si atteggia come quello di persona che tema un pericolo ignoto: dopo di che il paziente volge i bulbi oculari in basso ed a destra; contemporaneamente si chiudono le palpebre; l'angolo labiale destro è stirato all'esterno ed in alto; il capo ruota da sinistra a destra e si estende indietro, capo e spalla si avvicinano, si contraggono i masseteri, gli sterno-cleido-mastoidei appaiono contratti, in special modo il destro, ed il torace si trova in attitudine inspiratoria per contrazione tonica dei muscoli inspi-

ratori del collo. Alla fase tonica succede ben presto la fase clonica: contrazioni cloniche successive, prima rapide e forti, poi di mano in mano più deboli e più rare, assalgono i muscoli del distretto del facciale, del collo, della spina, che prima erano in contrattura tonica. Le contrazioni cloniche appaiono più manifeste all'angolo destro labiale, agli orbicolari delle palpebre, ai masseteri, ai muscoli del collo e spesso anche al platisma mioide di sinistra; la spalla fa frequenti e rapidi movimenti in alto, ed il capo è in preda a movimenti di rotazione ed estensione.

L'arto superiore si presenta al principio dell'accesso lievemente contratto, l'antibraccio si flette sul braccio ad angolo retto, la mano si chiude col pollice nel palmo; l'arto inferiore destro presenta appena un po' di aumento nel tono muscolare. Nei due arti non si osservano le contrazioni cloniche e l'accesso termina dopo un minuto con respiro stertoroso; allora il malato si sente stanco, spossato e tende al sonno; saliva abbondante esce dall' angolo delle labbra durante l'accesso.

L'intelligenza è conservata durante l'accesso, l'ammalato sente ciò che si dice intorno a lui; anzi se gli accessi sono leggieri, risponde alle domande durante gli attacchi stessi. Talora può anche cacciare la lingua fuori del cavo orale. Le pupille, mediocremente dilatate nell'accesso, non reagiscono allora alla luce.

L' accesso nei primi giorni durava circa un minuto o poco più. In un accesso si potè notare, col Balthizar, che era di 25″ la fase tonica, di 34″ la clonica, di 17″ la fase stertorosa.

Le orine che furono sempre in quantità di 600-800 cmc. nelle 24 ore con densità 1030, acide, non rivelarono mai la presenza di albumina nè di zucchero.

Gli accessi furono frequenti, ora leggieri, ora forti, dall'11 al 15 di marzo, nel quale giorno cominciarono a farsi ancora più violenti estendendosi anche all'arto superiore e talora all'inferiore di destra, sempre però senza perdita di coscienza; i fenomeni paralitici si fecero più evidenti alla faccia ed alla lingua, però la frequenza degli accessi diminuì dopo quell'epoca; in un'ora (nel giorno 15) si ebbero 6 accessi leggieri estesi a tutta la metà del tronco, e 3 *mancati*. Poichè è da avvertire che accanto agli accessi leggieri ed ai forti accessi ve ne hanno anche di *mancati*, e l'ammalato se ne accorge perchè allora compare solo la deviazione coniugata del capo e degli occhi a destra, ma non si corruga il viso nè sopravviene il senso di paura. Accadeva anche talora che gli accessi convulsivi della faccia si combinassero con moti convulsivi delle mani, senza partecipazione allo spasmo clonico dei muscoli del braccio ed antibraccio.

Al 16 e 17 marzo gli accessi si diradarono sempre più, si accentuò la debolezza del malato, la tosse si fece più frequente, comparvero fenomeni di catarro diffuso polmonare.

Il 17 marzo si notò paralisi di moto con diminuzione della sensibilità all'arto superiore destro, mentre persisteva sempre più evidente la paralisi del facciale. È da notare come le convulsioni dell'arto superiore destro non fossero mai nè forti, nè frequenti: nello stesso tempo vi era paralisi dell'ipoglosso a destra nonchè evidente disartria. I fenomeni paralitici del braccio destro scomparvero la sera del 17 per ricomparire nei giorni 18-19; gli accessi, che erano estesi e meno frequenti in questi due giorni, ricomparvero più spesso (ogni 7′) la sera del 19 ma poi al mattino si fecero più rari (ogni 15′-20′); persistettero più marcati invece i fenomeni paralitici alla faccia, lingua,

braccio destro. Nello stesso tempo il polso s'indeboliva, facendosi frequente e piccolo benchè regolare, 136 al minuto, mentre si estendeva il catarro bronchiale e l'ammalato entrava in uno stato soporoso, che dopo il 21 marzo diventava comatoso, con perdita delle orine e delle feci.

Gli accessi si fecero sempre più rari nei giorni 21–23 ed il paziente morì in coma alle 9 $^1/_2$ del 23. I fenomeni paralitici erano estesi ed evidenti nei due ultimi giorni alla metà destra del corpo, malgrado i fenomeni convulsivi si fossero verificati leggieri all'arto superiore e mancassero per lo più, fatta qualche rara eccezione all'arto inferiore di destra.

All'autopsia fatta il giorno dopo, si riscontrarono, per quel che riguarda i visceri, solo fenomeni di ipostasi polmonare, mancava ogni segno di ateromasia nei grossi, come nei piccoli vasi dei vari visceri ivi compreso il cervello. All'apertura della cavità cranica la convessità cerebrale presenta, attraverso alla pia, abbondante liquido cefalorachidiano limpido, che occupa specialmente la parte anteriore del cervello in corrispondenza delle regioni frontoparietali, sopratutto a sinistra; ivi le circonvoluzioni frontali e specialmente la parte posteriore della circonvoluzione media frontale si presentano lievemente atrofiche. Alla base del cervello i vasi non offrono nè tortuosità, nè dilatazioni, nè segno alcuno di ateromasia, ed anche seguendo il decorso delle arterie cerebrali e specialmente della Silviana non si osservano lesioni ateromatose. Solo il II ramo della Silviana di sinistra si presenta lievemente tortuoso, tortuosità che non esiste a destra nel ramo corrispondente. È questo, come si sa, il ramo deputato alla nutrizione delle circonvoluzioni rolandiche (ascendenti) e specialmente della frontale media nella sua parte posteriore.

Diviso in mezzo il cervello e fatti i tagli di Pitres, a destra non si nota nulla di speciale, come nulla di speciale si nota nei ventricoli medio e laterali.

A sinistra, nel taglio verticale che corrispende al *B* di Pitres e che passa appena al davanti della circonvoluzione frontale ascendente, si trova in corrispondenza della frontale media una piccola cisti piena di siero citrino, circondata alla parte superiore da uno stravaso di sangue (cisti apoplettica).

Come si vede nella sezione che riproduco esattamente disegnata quasi in grandezza naturale, forse $^1/_{10}$ meno del vero, la cisti trovasi nella sostanza bianca della frontale media, appena al disotto della sostanza grigia. La figura I rappresenta il taglio nella parte anteriore del cervello; la figura II lo stesso taglio nella parte posteriore. Le due faccie che si vedono nelle due figure sono quelle che combaciavano fra di loro; le piccole differenze dei contorni sono dovute all'azione del liquido fissatore (formaldeide al 2 $^0/_0$) essendo il disegno stato fatto qualche giorno dopo.

La cisti è rotondeggiante e di 5–6 millimetri di diametro. Si approfonda posteriormente al disotto della frontale ascendente sino al terzo anteriore di essa, ed anteriormente sotto la frontale media occupa lo spazio di pochi millimetri.

Essa è costituita da connettivo compatto e deve quindi essere di data antica. Sopra la cisti esiste uno stravaso che fa cappello alla cisti e che anteriormente verso la circonvoluzione media frontale, distrugge appena la parte inferiore della sostanza grigia mentre all'indietro, nel solco prerolandico, si trova subito al disotto della pia e nello spessore della circonvoluzione frontale ascendente arriva fino alla sostanza

bianca, in senso orizzontale. Le dimensioni dello stravaso non sono maggiori di quelle della cisti. Lo stravaso è di data recente, poichè il sangue è ancora conservato bene nè vi ha segno di reazione nei dintorni. Lo stravaso interessa la sostanza grigia in tutto il suo spessore e la cisti si trova appena al disotto della sostanza grigia, invadendo per pochi millimetri (3-4) la sostanza bianca e precisamente la regione di essa dove sono più numerose le fibre corte di associazione.

La lesione, unica, quindi, che si trova in questo cervello occupa proprio il piede della circonvoluzione frontale media e parte della frontale ascendente allo

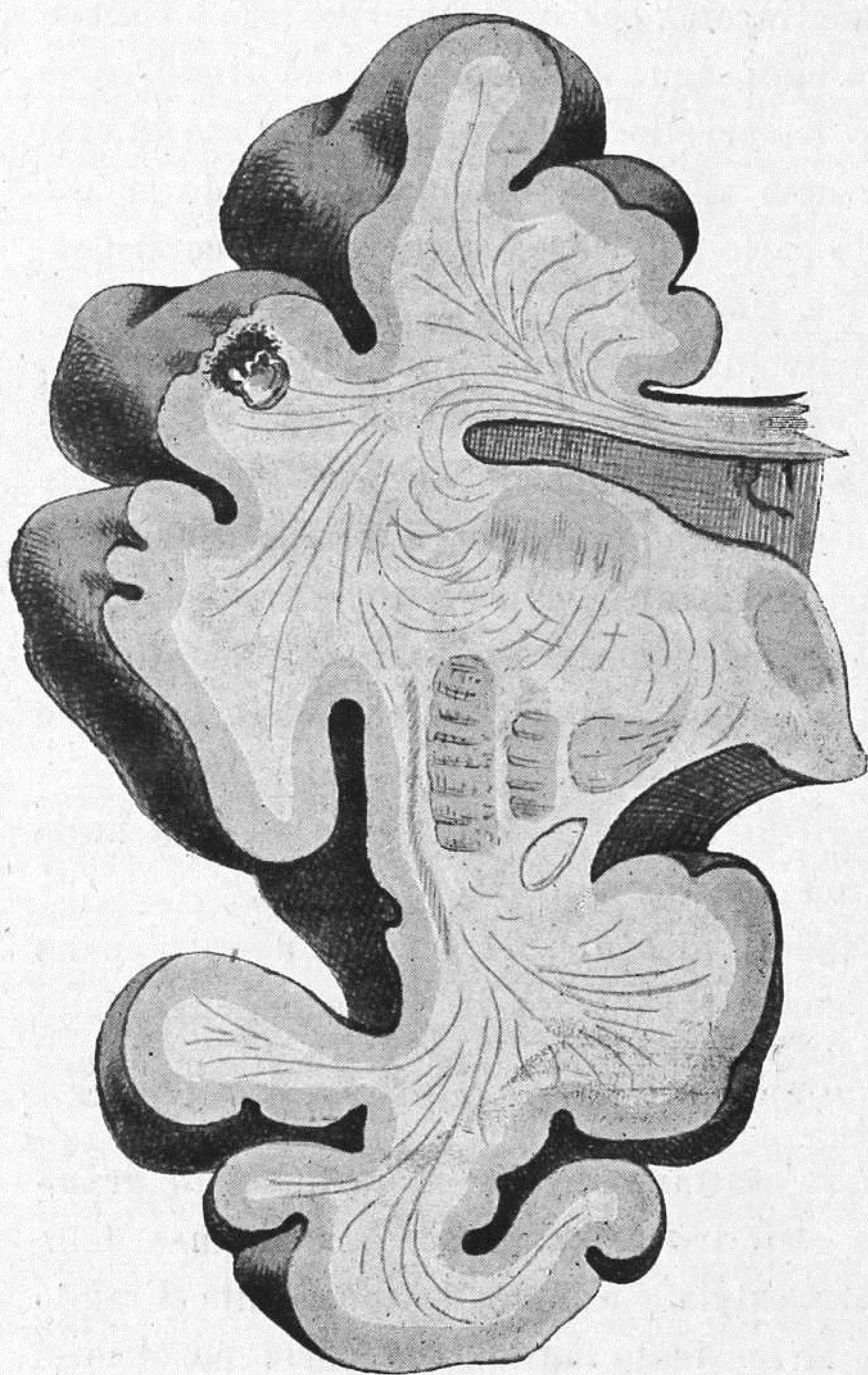


Fig. I.

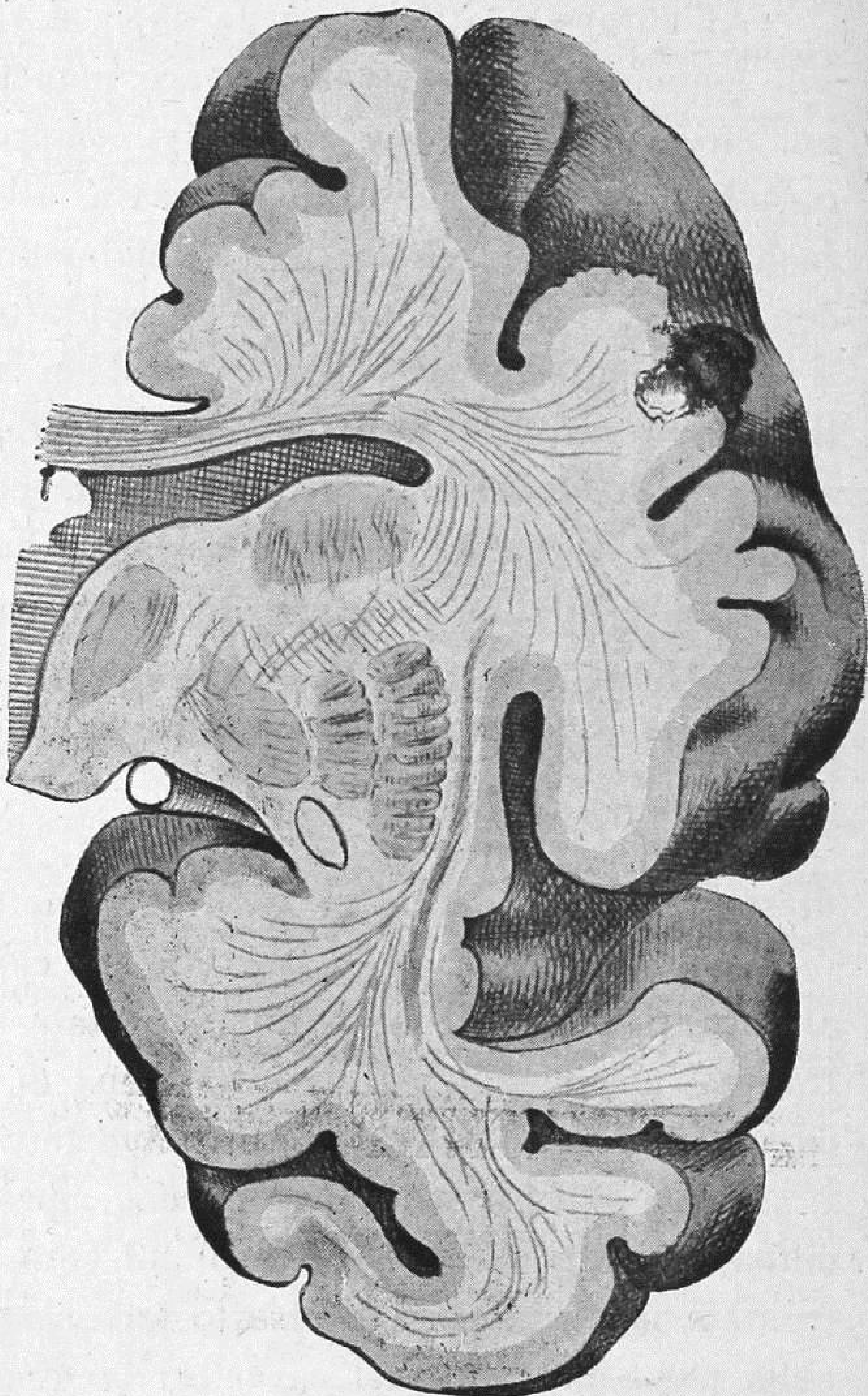


Fig. II.

stesso livello, nonchè il solco prerolandico che divide in questo caso la circonvoluzione orizzontale dalla verticale.

Questa lesione si troverebbe nella figura 47, pag. 338 dell'opera di Luciani e Seppilli (*Localizzazioni funzionali del cervello*, Napoli 1885) proprio nel mezzo fra i due circoli segnati colle cifre 5 e 7: nella fig. 108 pag. 345 dell'opera recente di v. Monakow, sulla patologia del cervello (1), in quella regione che sta fra i centri dei movimenti del braccio, del pollice e delle altre dita, all'indietro

(1) Dott. C. v. Monakow. *Gehirnpathologie.* Bd. IX, 1 Th. della Spec. Path. u. Therapie di Nothnagel. Wien, 1897.

nella circonvoluzione parietale ascendente, quello dei movimenti della spalla superiormente nella circonvoluzione frontale media, e quello ivi segnato dal facciale superiore in basso sulla circonvoluzione frontale ascendente.

Evidentemente la cisti rappresenta il reliquato dell'emorragia avvenuta 20 anni addietro, che diede origine alla serie di accessi verificatisi allora, e la nuova emorragia fu causa del riacutizzarsi dell'affezione.

Gli accessi più rari che si verificarono nell'intervallo degli ultimi 20 anni erano certo dovuti alla presenza della cisti agente come corpo estraneo irritante.

Così noi vediamo che un uomo presenta per 20 anni accessi di convulsioni parziali alla metà destra della faccia, ora frequenti ed ora rari, ora lievi ed ora forti ed estesi, ed in questi ultimi partecipa alle convulsioni anche l'arto superiore, raramente l'inferiore dello stesso lato. Gli accessi s'iniziano sempre con un senso di paura e col corrugarsi della fronte; i primi segni di paralisi si osservano pure nel distretto muscolare del facciale superiore.

Quanto al senso di paura che accompagna il corrugarsi della fronte, esso si può spiegare con un eccitamento delle stesse cellule corticali sotto il cui dominio sta il muscolo frontale: l'idea viene subito seguita dal movimento. Oppure la contrazione muscolare desta l'idea, come io potrei dimostrare in modo palpabile in soggetti che presentavano un alto grado di ipereccitabilità neuro-muscolare meccanica (B. Silva. *Su alcuni fenomeni che si osservano nell' ipnotismo e fuori di esso.* Riv. clin. di Bologna, 1885).

Qualunque opinione vogliasi ammettere in proposito, o che questa idea rappresenti l'aura psichica dell'accesso, oppure che sia la contrazione muscolare quella che desta l'idea dello spavento, è sempre in quella regione ove trovasi il centro psicomotore del muscolo frontale che si inizia l'eccitazione. E questa poi si estende per vicinanza ai centri vicini, secondo le leggi di Luciani ed Unverricht, allo stesso modo con cui si propagano circolarmente le onde su di una superficie liquida, tranquilla, nel cui centro cada una pietra. Così le contrazioni invadono man mano gli orbicolari delle palpebre, poi i muscoli motorî degli occhi e del capo, indi il distretto del facciale inferiore, i masseteri, i muscoli che muovono la colonna vertebrale e la spalla, il platisma mioide, gli inspiratorî del collo. In qualche caso la lingua oppure l'arto superiore, ed anche sola la mano prendono parte alle convulsioni.

Ora, se ci facciamo a considerare la superficie corticale di un emisfero cerebrale e poniamo come centro il piede della circonvoluzione frontale media, vediamo appunto che, diffondendosi da questa regione l'eccitamento, esso deve colpire in giro precisamente i muscoli che abbiamo sopra enumerato, cioè: quelli del facciale inferiore in basso, del capo, tronco ed occhi in alto ed avanti, della mano e braccio in addietro.

Ma è necessario ammettere che il centro del facciale superiore abbia sua sede in questa regione dove appunto abbiamo riscontrato il focolaio del nostro

malato. Il quale è interessante appunto per la localizzazione circoscritta dell'unico facolaio che presenta. Di 109 casi di epilessia jacksoniana riferiti da ROLLAND, dei numerosi raccolti da NOTHNAGEL, CHARCOT, PITRES, ALLEN STARR, EXNER (1), SEPPILLI, da LUCIANI, da PUGLIESE e MILLER (2), ecc., da me compulsati nella letteratura, pochi presentavano una lesione così limitata (3). Per il modo di presentarsi dei fenomeni clinici quindi, mi par lecito indurre, seguendo i concetti di CHARCOT e PITRES, che il focolaio morboso corrisponda alla sede del centro del facciale superiore, come quello che prima manifestò i segni di eccitazione e poi quelli di paralisi. E l'esame attento dei fenomeni concomitanti l'accesso convulsivo parla in favore di questa opinione.

Fra i fenomeni presentati dal nostro paziente dobbiamo ricordare la deviazione coniugata, le contrazioni bilaterali, le paralisi transitorie, la salivazione: le variazioni dell'attività cardiaca sono quelle che si osservano su per giù in tutti gli accessi epilettici, in relazione collo stato di eccitazione della corteccia e colle condizioni del cuore. Non potei avere idea precisa delle condizioni del senso muscolare, nè della sensibilità generale sul nostro paziente, per la gravità del suo stato. La deviazione coniugata degli occhi e del capo, osservata costantemente nel nostro caso potrebbe interpretarsi o come segno di eccitazione dei muscoli oculari (FERRIER, HUGHLINGS-JACKSON, PRIESTLEY e SCHMITH, ecc.), i cui centri si troverebbero appunto, secondo FERRIER, sulla circonvoluzione frontale media, o semplicemente come sintomo concomitante, che dimostra uno stato di irritazione della corteccia. Essa segue infatti la legge di PRÉVOST: gli occhi guardano la parte in preda alle convulsioni, poichè si tratta di eccitazione cerebrale (4). Nulla vi sarebbe quindi di straordinario in questo fenomeno, che venne del resto di frequente osservato nell'epilessia jacksoniana. Noto solo il fatto che spesso nel caso nostro la deviazione coniugata si verificava senza che fosse seguita da accesso convulsivo, a dimostrare appunto lo stato di somma eccitabilità della corteccia cerebrale.

Per quel che riguarda la bilateralità delle contrazioni del frontale, nonchè di quelle dell'orbicolare, ecc., contrazioni che però si iniziavano sempre a destra, fatto che si verificava pure pei masseteri, pei muscoli del collo, compreso il platisma mioide e gli inspiratorî, questo sintoma è d'accordo colle osservazioni di

---

(1) EXNER. *Untersuch. über die Localis. der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen.*

(2) *Sulla partecipazione del facciale superiore nell'emiplegia.* Riv. sperimentale di fre-niatria e med. legale, vol. XXII, 1896. — In questa memoria è trattato ampiamente l'argomento che ci occupa, per cui rimando ad essa per maggiori schiarimenti.

(3) Un caso di Walker, simile al mio, vien citato da MONAKOW, p. 833, della sua *Gehirnpathologie* succitata: anche là pare si trattasse di una lesione avente la stessa sede che nelcaso mio.

(4) H. A. HOOYKER. *Die oculo-cephalische Deviation bei Gehirnkrankheiten.* Zeitschrift f. Klin. Med., Bd. XXIV, 5-6-94.

Girard (1), di Löwenfeld (2), di Monacow, ecc., e si spiega ammettendo che anche negli uomini vi siano connessioni fra le vie intracerebrali del facciale superiore, le quali rendono possibile una innervazione di ambo i rami superiori del facciale da un centro corticale, come lo dimostra l'esperimento sugli animali. E lo stesso vale per gli altri muscoli sopra citati.

Il fatto da me constatato che spesso le convulsioni della mano seguivano subito a quelle della faccia, trova il suo riscontro in altre osservazioni fra cui due di Löwenfeld, il quale in base a ciò arguisce che il centro della mano deve esser vicino a quello del facciale, od almeno con esso in connessione per vie brevi di associazione.

Le paralisi transitorie che si osservano nel nostro paziente, almeno quelle degli arti e l'afasia, pare siano da attribuirsi non ad esaurimento, ma piuttosto ad un processo di inibizione corticale o subcorticale (Bubbnoff ed Heidenhain). Il carattere transitorio della paralisi, il fatto che la paralisi precedeva talora l'accesso, o colpiva regioni nelle quali l'accesso era meno violento, o appena accennato, parlano in favore di questa opinione che è abbracciata anche da altri (Löwenfeld).

Un altro sintoma di eccitazione del facciale sta nella salivazione abbondante notata nel nostro paziente. Si sa che Bochefontaine, Betcheren, Mislawski, ecc., provocarono la salivazione eccitando la superficie cerebrale e Landouzy e Siredey, Maragliano e Seppilli, Löwenfeld, ecc., videro spesso l'epilessia facciale accompagnata da salivazione. Esiste infatti nel pavimento del 4° ventricolo un centro per la secrezione salivare (Grützner e Külz) in istretto rapporto col nucleo del facciale, ciò che parla in favore dell'opinione che la salivazione sia essa pure in dipendenza dell'eccitazione del facciale. Tutto quindi porta a credere che qui i fenomeni primitivi e più spiccati siano a carico del facciale e che l'irritazione debba partire dal centro del facciale superiore, come più volte dicemmo, il quale corrisponderebbe appunto al focolaio riscontrato nel nostro malato.

Che esista un centro del facciale superiore nessuno ormai lo nega, che questo centro abbia una sede corticale sua propria è dimostrato specialmente, oltre che da altre ragioni, dal fatto che spesso nelle paralisi d'origine centrale il facciale superiore è illeso, per quanto debba anch'io, d'accordo con Pugliese e Milla, affermare che sono meno frequenti di quel che finora si credesse i casi di emiplegia centrale con facciale superiore integro. La ragione per cui nelle emiplegie non appare sempre evidente, se non la si ricerca bene, la paralisi del facciale superiore, sta nel fatto della sua innervazione bilaterale. Ma questo centro del facciale superiore dev'essere in immediata vicinanza del centro del facciale inferiore, anzi forse con esso confuso o sovrapposto, od almeno in-

(1) *Etude sur l'épilepsie Jacksonienne.*

(2) *Beiträge zur L. von der Jackson' schen Epilepsie, ecc.* Arch. f. Psych., Bd. XXI, 1-2, 1889.

granato, e non distante nel lobo parietale inferiore, come sostengono MENDEL (1), LANDOUZY, GRASSET ed altri.

Il fatto che finora non si osservò mai paralisi isolata d'origine corticale del facciale (v. MONAKOW), ma che sempre si ha o monoplegia faccio-linguale, oppure faccio-brachiale, questa anche senza partecipazione della lingua all'affezione, come si è visto nel nostro caso per l'epilessia jacksoniana, sta in favore di questa idea.

L'anatomia (GOLGI) e lo esperimento (LUCIANI e SEPPILLI) parlano appunto in sostegno di tale opinione emessa prima dal LUCIANI, della sovrapposizione, o meglio dell'ingranaggio di questi vari centri fra di loro. Le osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche ci inducono ad attribuire a questo centro facciale una estensione maggiore di quella comunemente ammessa dagli autori, non solo, ma il suo ingranaggio da una parte coi centri della mano, del braccio, del capo e forse anche con quelli dei muscoli motorî oculari, dall'altra col centro dell'ipoglosso e della loquela. Naturalmente si troveranno più in basso in corrispondenza del piede della circonvoluzione frontale inferiore o meglio nel 1° inferiore delle circonvoluzioni rolandiche, le fibre che vanno al facciale inferiore, e più in alto, di preferenza nel piede della frontale media e nel terzo medio della frontale ascendente, la maggior parte delle fibre che vanno al facciale superiore, come dimostrano le osservazioni cliniche di frequente associazione di paralisi o convulsioni del facciale inferiore con quelle dell'ipoglosso, di paralisi o convulsioni del facciale con paralisi o convulsioni della mano.

La maggior parte delle osservazioni di convulsioni o paralisi della faccia, isolate ed associate a convulsioni o paralisi degli arti presentavano lesa la circonvoluzione frontale media od il terzo medio della frontale ascendente, come si può vedere in NOTHNAGEL, CHARCOT, PITRES, ALLEN STARR, EXNER, ROLLAND, LUCIANI, SEPPILLI, MILLA e PUGLIESE, ecc., tantochè CARVILLE e DURET (1875), DUVAL (1887), POZZI, ecc., ponevano già il centro dei movimenti della faccia nel piede della circonvoluzione frontale media. Questa regione è designata da CHARCOT e PITRES come centro della scrittura, ciò che non contraddice punto a quanto ammettiamo noi, vista l'importanza che ha il facciale superiore per questa funzione : il trovarsi subito al di dietro i centri dei muscoli della mano è d'accordo coll'osservazione mia e di altri, di accessi epilettici che comprendono solo o di preferenza la faccia e la mano.

Questa sovrapposizione, questo ingranaggio dei vari centri corticali fra loro non vieta però che, in qualche caso per l'educazione possa qualche centro rendersi in certa qual guisa autonomo, come p. es. si può arguire pel centro dell'orbicolare delle palpebre : può cioè un gruppo cellulare prevalere in una data funzione, ma una divisione netta fra i vari centri non si può ammettere mai.

---

(1) *Ueber den Kernursprung des Augenfacialis.* Neurol. Centralbl, 1887, n. 23.

Difatti, se nella maggioranza dei casi l'osservazione clinica ed anatomopatologica mette, ad esempio, il centro dell'ipoglosso nella circonvoluzione frontale inferiore, pare si sieno ciò non di meno dati dei casi rari di monoplegia linguale senza partecipazione del facciale, nei quali si sarebbe osservato un focolaio bilaterale simmetrico nella parte posteriore della circonvoluzione frontale media, oppure un punto di passaggio tra questa circonvoluzione e la frontale ascendente (v. MONAKOW cit , pag. 416). Questo fatto sta a dimostrare che probabilmente in tal caso la maggior parte delle fibre destinate all'ipoglosso nascevano più in alto del consueto (1).

Il caso mio viene a confermare la giustezza delle vedute emesse da PUGLIESE e MILLA sulla sede del centro del facciale superiore.

Infatti, questi due autori, basandosi sulle esperienze negli animali (HITZIG, FERRIER, LUCIANI, TAMBURINI, ecc.) e nell'uomo (BARTHOLOW, SCIAMANNA, ecc.) nonchè sulle osservazioni cliniche, « pongono il centro volitivo dell' orbicolare delle palpebre nel 3° inferiore delle circonvoluzioni centrali, al di sopra dei centri della lingua e della bocca, probabilmente avanti al solco di Rolando, vicino al piede della frontale media ». Essi anzi lo designano nella circonvoluzione parietale ascendente, a questo livello, ed invocano in favore di tale localizzazione i casi di epilessia jacksoniana in cui l'accesso convulsivo si iniziava nell'orbicolare delle palpebre (HITZIG, MARAGLIANO, SEPPILLI, ASSAGIOLI, BONVECCHIATO, MARFAN, MILLS, ecc.). Le osservazioni di SCIAMANNA e MARFAN poi tendono a far credere (PUGLIESE e MILLA) che anche il centro del frontale non sia molto distante, come appunto dimostrerebbe il caso mio.

Solo a me pare per ciò che sopra dissi che si deve dare maggior estensione a questo centro, il quale è vicino e si confonde col centro degli altri muscoli innervati dal facciale superiore ed inferiore e con quello del braccio.

Per quel che riguarda le vie che tengono le fibre del facciale superiore per recarsi alla capsula ed al pavimento del 4° ventricolo, questo sarà oggetto di studio ulteriore, quando potrò fare l'esame microscopico del cervello, nel caso vi siano, com'è probabile, già segni di degenerazione limitati appunto alle fibre dei muscoli che si osservarono in paralisi permanente (orbicolare-frontale).

Così pure l'esame microscopico potrà forse indicarci la parte che hanno nella genesi dell'epilessia le lesioni delle cellule e delle fibre di associazione o di proiezione in relazione cogli studi recenti di MURATOW (2).

(1) È un fatto che va facendosi strada fra i patologi, specialmente per gli studi anatomici di GOLGI e altri, l'idea che la zona motrice non ha una posizione assolutamente identica alla superficie di tutti i cervelli umani, come è dimostrato già l'ingranaggio dei varii centri. (V. in proposito il lavoro di L. LAMARY. Arch. clin. de Bordeaux, 1897).

(2) *Zür pathologischen Physiologie der corticalen Epilepsie.* Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. VIII, 1-2 1895.

II.

Istituto patologico degl' Incurabili
diretto dal prof **L. Armanni.**

Sull' importanza del glicogene epatico

NELL'AZIONE PROTETTRICE DEL FEGATO CONTRO L'INFEZIONE CARBONCHIOSA (*).

Ricerche sperimentali del dott. Luigi D'Amato.

La fisiopatologia del fegato, che aveva avuto in Francia un impulso così vigoroso per opera del Bernard, fu rischiarata da nuovi sprazzi di luce nel 1887, quando il Roger pubblicò la sua tesi intorno all'azione del fegato sui veleni (1). Non che l'argomento fosse completamente nuovo: tutt'altro; però il Roger, mentre portava un largo contributo alla questione che Héger per primo aveva sollevato, ed alla quale Maurizio Schiff aveva dedicato tutte le forze e le risorse del suo talento sperimentale, il Roger, dico, tentava di dimostrare in che propriamente consistesse questo famoso potere protettore del fegato. Egli trovò che un fegato sprovvisto di glicogene non arresta alcuni alcaloidi, cioè non protegge più l'organismo; che invece spiega un potere protettore più spiccato, quando è ricco di questa sostanza; che la tossicità dell'alcaloide aumenta, se lo si fa passare per un fegato poco ricco di essa; ma che la tossicità si riabbassa di nuovo, tosto che si ridona alla glandola epatica la sua quantità di glicogene, sia iniettando glucosio nelle vene intestinali, sia facendo assorbire lo zucchero per la via dello stomaco.

Da queste conclusioni, la cui importanza non isfuggirà a nessuno, si trassero finanche dei corollari pratici per la diagnostica e la terapia. Il Lucatello (2) ha proposto ed attuato le punture esplorative di tessuto epatico, *intra vitam*, a scopo diagnostico; ed in base a molteplici osservazioni, ha potuto concludere che se più dell'80 % delle cellule ne sono prive, si può ritenere dimostrata l'insufficienza del fegato; negli ostacoli al deflusso della bile e in tutti i disturbi circolatorî intraepatici, trovò costantemente la diminuzione del glicogene, mai la sua scomparsa assoluta. Il Roger stesso, prima degli altri, cercò d'interpetrare le sue ricerche e di ricavarne dei postulati pratici. Egli riprese le esperienze del Tanret, il quale aveva dimostrato che l'ammoniaca e gli alcoloidi, riscaldati in un vaso chiuso, a 60°, con glucosio, venivano a perdere della loro tossicità, e suppose che un fatto analogo accadesse

(*) Queste ricerche per la parte chimica, sono state condotte nel gabinetto chimico del prof. Petteruti, al quale mi è caro di professar qui tutta la mia gratitudine.

nell'organismo e propriamente nel fegato. Allora, secondo lui, molti sintomi che appariscono nel corso delle malattie infettive ed epatiche, venivano a spiegarsi; essi dipenderebbero dalla impotenza del fegato di fissare lo zucchero sotto forma di glicogene, e dal passaggio dei veleni nel circolo generale, senza che potessero essere attenuati dall'azione del glicogene. Da ciò scaturiva l'indicazione terapeutica di opporsi alla scomparsa di questa sostanza nelle malattie del fegato e nelle intossicazioni.

Dalle intossicazioni da veleni organici a quelle batteriche era breve il tratto.

Lo stesso Roger (3), nel 1894, prese a studiare le variazioni del glicogene nel corso del carbonchio. Egli fece tre esperimenti: 1° Uccise un coniglio infetto di carbonchio, il terzo giorno della inoculazione, quando l'ipotermia ne faceva preveder prossima la morte; e trovò assenza di glicogene nel fegato e presenza di glucosio nel sangue. 2° Ammazzò un altro coniglio carbonchioso, il quarto giorno, quando la temperatura era di 39°.1 C., e il sangue mostrava aumento di bacilli, e trovò nel sangue gm. 2.976 di glucosio per litro, e assenza completa di glicogene epatico; però il decotto del fegato riduceva il liquido di Fehling, cioè conteneva glucosio. 3° Uccise un coniglio carbonchioso, il terzo giorno, quando l'animale cominciava a sembrar malato, e trovò nel sangue gm. 2.345 °/₀₀ di zucchero, nel fegato niente glicogene, ma molto zucchero.

Le conclusioni che il Roger ne trae, sono le seguenti:

L'infezione carbonchiosa si può dividere in due periodi: nel 1° i fenomeni morbosi sono scarsi, e la glicogenia non è punto turbata; nel 2° lo stato generale si aggrava fino alla morte, e la riserva glicogenica diminuisce fino a sparire. In questo doppio risultato, secondo il biologo francese, non bisogna vedere semplicemente una coincidenza: l'assenza del glicogene indica che il fegato non può più attenuare o neutralizzare le sostanze tossiche, le quali perciò si accumulano fino a produrre la morte. Non è che tutta la fenomenologia dell'infezione deva riferirsi all'insufficienza del fegato; ma è certo che il fegato ci entra per la sua parte.

E un altro fatto egli notava: le modificazioni della glicogenesi epatica si accompagnano a modificazioni inverse della glicoemia; cioè nel primo periodo la quantità di zucchero diminuisce nel sangue, mentre nel secondo periodo cresce molto più del normale, fino al 3 °/₀₀. Non è facile stabilire che relazione esiste tra le variazioni del glicogene epatico e quelle del glucosio del sangue. Il Roger fa due ipotesi: o si tratta di modificazione dell'attività nutritiva delle cellule, dovuta all'influenza delle tossine, o si tratta di esagerata saccarificazione del glicogene epatico.

Questi risultati così interessanti dell'illustre biologo francese non sono stati, che io sappia, controllati se non dal Colla (4), nel 1896, il quale non solo allargò gli esperimenti a parecchie infezioni, sia di tipo setticemico che di tipo tossiemico, ma valutò anche le variazioni del glicogene muscolare. Egli trovò dunque che il glicogene va diminuendo gradatamente fino a scomparire colla morte dell'animale, e che con questa diminuzione coincide un progressivo abbassamento della temperatura. In base a tali risultati, il Colla conclude che il glicogene ha una grande importanza nelle infezioni, in quanto che preserverebbe l'organismo dall'invasione rapida di esse, ovvero servirebbe a paralizzarne i prodotti tossici.

Questo concetto, secondo lui, verrebbe avvalorato dal fatto che il Battistini avrebbe visto diventare refrattario all'avvelenamento stricnico un animale, al quale

si era iniettato glicogene nelle vene. Il COLLA, per controllare questo concetto, ha voluto vedere se , aumentando il glicogene epatico, veniva anche ad aumentare la resistenza degli animali alle infezioni. Ebbene, egli ha trovato che gli animali nei quali si aumentava, con adatta alimentazione, il glicogene epatico, resistevano alla infezione tetanica qualche giorno più di quelli di controllo, e all' autopsia l' esame chimico svelava nei loro fegati e muscoli una discreta quantità di glicogene.

Il COLLA ripetè le esperienze con altre infezioni: così nella difterite ottenne un prolungamento talvolta abbastanza notevole della resistenza dell'animale, senza far mutare però il quadro classico dell'infezione; ma nella setticemia carbonchiosa e in quella pneumonica non potè osservare altro cambiamento, all'infuori di un leggero ritardo della morte.

Questi risultati, secondo il COLLA, non solo confermano quelli ottenuti dal ROGER, ma valgono anche a spiegare alcuni fatti, abbastanza oscuri, posseduti dalla scienza; cioè per quale ragione alcuni animali, refrattari al carbonchio, diventano ricettivi, se affaticati (CHARRIN e ROGER) (5), o se fatti digiunare (CANALIS e MORPURGO) (6); e perchè le cavie diventano più ricettive pel colera asiatico e pel tifo quando vengono sottoposte all'azione della luce diretta (MASELLA) (7). Ciò accadrebbe perchè l'affaticamento, il digiuno e la luce solare producono una diminuzione del glicogene epatico (ADUCCO) (8), e quindi una diminuzione di resistenza negli animali.

Ognuno vede quale importanza avrebbero questi fatti e queste idee, ove fossero confermati, per la fisiopatologia del fegato e per quella delle infezioni in genere: due capitoli di biologia, che hanno sedotto e torturato tante intelligenze poderose, addestrate mirabilmente nella palestra dell'esperimento.

E perciò pensai che valesse la pena di ritornare su di una questione così interessante, con tutti i lumi e i sussidi che la scienza e la tecnica ci permettono di adoperare; tanto più che le esperienze del ROGER e quelle del COLLA, per quanto ben condotte, non erano tuttavia tali da far tacere i dubbi che andavano spuntando nell'animo mio. Infatti il glicogene epatico (su questo punto l'accordo dei fisiologi è completo) si fabbrica nel fegato; è evidente perciò che se il glicogene diminuisce, e si vuol sapere il significato di tale diminuzione, bisogna innanzi tutto vedere se il fegato è, oppur no, integro istologicamente.

Quindi nasce spontanea la domanda: la mancanza di glicogene costituisce di per sè l'insufficienza del fegato, come crede il ROGER, o ne è piuttosto una conseguenza? Questa obbiezione acquista fondamento scientifico, ove si consideri che il glicogene si trova diminuito o assente in un gran numero di condizioni morbose, che compromettono la vitalità della cellula epatica, come sono la legatura dell'arteria epatica (ARTHAUD e BUTTE), la legatura del canale coledoco (per la ipoglicogenia WITTICH, DASTRE, KÜLZ e FRERICHS (9) per le alterazioni epatiche CHAMBARD (10), POPOFF) (11), l'arresto della circolazione epatica (SLOSSE) (12) e soprattutto gli avvelenamenti per arsenico e fosforo (DEMANT).

Da queste considerazioni scaturiva la necessità di fare un esame istologico accurato del fegato: esame che in verità fu fatto, sebbene con risultato negativo, dal ROGER, ma che non fu praticato per nulla dal COLLA. A questa prima osservazione si può rispondere che, nel caso del carbonchio, non bisognava contar molto sulle alte-

razioni istologiche del fegato, perchè i più autorevoli scrittori e sperimentatori di queste lesioni o non parlano o le negano addirittura. E allora bisognava vedere se, pur non essendovi alterazioni istologiche rilevabili, il fegato non fosse tutto *funzionalmente* alterato. Su quali criterî si poteva contare con sicurezza per iscoprire, in vita, le alterazioni puramente funzionali della cellula epatica? Si fa presto a dirlo: si sarebbero dovute studiare e seguire passo passo tutte le funzioni che la fisiologia attribuisce al fegato; quindi le variazioni dell'urea in rapporto all'azoto totale, le variazioni della bile, ecc. Ma, a voler portare questo concetto sul terreno sperimentale, sorgevano difficoltà tecniche addirittura insormontabili. Quale valore poteva avere infatti la valutazione dell'urea in rapporto all'integrità funzionale del fegato, in una malattia infettiva e febbrile, in cui tutto il ricambio è alterato? E quale disturbo in tutto il lavorìo vitale del fegato e dell'organismo non avrebbe arrecato una fistola biliare e la sottrazione della bile alla funzione digestiva? E all'infuori di questo, non ripetono gli sperimentatori che la quantità della bile gemente da una fistola biliare molte volte varia per cause inapprezzabili? Si sarebbe potuto pensare a misurare la tossicità urinaria, la quale nell'insufficienza epatica cresce moltissimo, almeno fino a che i reni funzionano bene; ma anche qui non avremmo potuto in nessun modo sceverare quello che era da attribuire alla lesione epatica e quello che invece era dovuto all'infezione. Non restava che un solo criterio, sul quale tanto si è scritto in questi ultimi tempi, e che è stato utilizzato finanche nella clinica: voglio dire la prova della glicosuria alimentare. Questa prova è tutt'altro che decisiva e sicura; ma in mancanza di meglio, c'era da contentarsene, quando, beninteso, il criterio sovrano dell'esame istologico fosse venuto a mancare. Del resto il Kolisch (13), recentissimamente ha asserito che la glicosuria alimentare è un segno da tener presente nella prognosi delle malattie del fegato.

Ecco ora come sono stati condotti gli esperimenti.

Dapprima ho voluto dosare la quantità di glicogene contenuta nel fegato dei conigli sani: perciò ne ho ammazzati due, colla puntura del bulbo, quattr'ore dopo il pasto, ho rapidamente staccato il fegato e l'ho trattato secondo il metodo Brücke-Külz (14) (15). Questo metodo è il più comunemente adoperato, senza che però si possa dire immune da errori: infatti gli albuminoidi vengono precipitati col joduro doppio di mercurio e potassio, reattivo che non è gran fatto squisito, come assicura il Wassiliew (16) in un bellissimo lavoro critico sui mezzi coi quali si può far precipitare l'albumina. Ad ogni modo io mi son servito di questo metodo, perchè è il più accreditato, nè ho scelto quello recente del Fränkel (17), perchè non so se sia stato trovato preferibile a quello Brücke-Külz. Dopo aver raccolto e pesato il glicogene, lo sciogliévo in acqua distillata calda, e vi facevo le opportune reazioni, per dimostrare che non si trattava di albumina, nè di glucosio: dopo ne facevo bollire una porzione con acido solforico, il quale, com'è noto, trasforma il glicogene in glucosio, e mi assicuravo se questa trasformazione avveniva.

Nel fegato dei conigli normali ho trovato dunque, con questo metodo, una volta gm. 1.684 per cento di glicogene, un'altra volta gm. 2.238 per cento, quantità inferiori a quelle riferite dal Colla, che avrebbe trovato in media gm. 6.1215 per cento.

Un altro esperimento stimai indispensabile di fare: volli vedere cioè, se, alimentando dei conigli con glucosio, venisse a crescere la quantità di glicogene epatico.

Allora somministrai, per 7 giorni, 15 gm. per ciascuno di glucosio sciropposo del commercio a due conigli, spalmandolo sulle foglie di cavolo, che davo loro in pasto. Ebbene, in uno l'esame chimico mi mostrò gm. 6.257 per cento di glicogene, nell'altro, gm. 6.843 per cento: il che mi fece concludere che realmente il glucosio fa aumentare il glicogene epatico, come del resto avevano dimostrato, fra gli altri, HERGENKAHN (18), NEBELTHAN (19), CARL VOIT (20).

Assodati questi fatti preliminari, potevo metter mano agli esperimenti. Con essi mi proponevo di vedere:

1. Se aumentando la quantità di glicogene nel fegato degli animali, riuscivo a renderli più refrattari all'infezione carbonchiosa;

2. Che quantità di glicogene si trovava nel fegato degli animali morti di carbonchio e se questa quantità poteva mettersi in rapporto col decorso dell'infezione;

3. Se durante il corso della malattia compariva la glicosuria alimentare, e in quale periodo di essa compariva;

4. Se vi fossero lesioni istologiche nel fegato dei conigli morti di carbonchio, e in quali fossero più gravi, se in quelli in cui si era aumentata la quantità di glicogene, o se invece in quelli in cui questa quantità non si era aumentata.

La tecnica adottata è la seguente:

Prendevo due conigli, e per 6-7 giorni davo ad uno di essi 15 gm. di glucosio del commercio al giorno: avevo cura di spalmarlo su poche foglie, e propriamente sulle prime che davo all' animale in appetito, e ciò per fare che il glucosio fosse ingerito in poco tempo. Ho preferito il glucosio, perchè esso, se da una parte, come ha dimostrato il VOIT (21), è col levulosio la sostanza più utilizzabile per la produzione del glicogene epatico, è, dall'altra, uno degli zuccheri che più facilmente determinano la glicosuria, come risulta dagli studi del WORM-MÜLLER (22), HOFMEISTER (23), LINOSSIER e ROQUE (24); tanto che dai Tedeschi vien preferito agli altri nella prova clinica della glicosuria alimentare. Dopo 6–7 giorni, inoculavo tanto al coniglio che mangiava glucosio, quanto all'altro di controllo, un quarto di siringa di Pravaz di una cultura in brodo di carbonchio, innestata quarantott'ore prima e fatta sviluppare nel termostato a 37° C.

Il coniglio che aveva cominciato a mangiar glucosio, seguitava a mangiarne con la sua razione di cavoli, fino alla morte. Ogni mattina raccoglievo le urine, ne misuravo la quantità, e vi ricercavo lo zucchero col reattivo di Nylander. Se questo me ne rivelava qualche poco, lo dosavo col polarimetro di Mitscherlich. Ogni giorno misuravo anche la temperatura rettale dei due conigli. Quando qualcuno di essi veniva a morte, ne facevo subito l'autopsia, staccavo rapidamente il fegato; una parte ne tuffavo in acqua bollente, dopo averla divisa in grossi pezzi, e la facevo servire al dosamento del glicogene; altri pezzettini di fegato venivano messi in alcool assoluto, nella soluzione satura ed acetica di sublimato e nel liquido di Flemming: essi subivano poi gli ulteriori trattamenti di induramento, inclusione, ecc., per servire all'esame istologico. Un pezzettino di fegato, conservato in alcool assoluto, spesso ricambiato, serviva esclusivamente per fare la reazione istochimica del glicogene col reattivo di Lugol. I pezzi fissati in alcool erano colorati con ematossilina Bizzozero, ematossilina ed eosina, litiocarminio e metodo di Gram; quelli fissati col liquido di Flemming erano colorati colla safranina di Pfitzner e col liquido Biondi-Heidenhain; quelli

fissati col liquido di Flemming erano colorati colla safranina. Va senza dire che facevo parecchi preparati di sangue, e che innestavo qualche goccia di sangue in un tubo di brodo: la colonia che vi si sviluppava era sottoposta a minuto esame microscopico.

Premesso ciò, veniamo ai singoli esperimenti.

ESPERIMENTO I.

Prendo due conigli: uno pesa kg. 1 370, l'altro kg 1.280; al 1° somministro il glucosio. Il 22 febbraio 1897 inoculo ad ambedue il carbonchio Il giorno seguente i conigli mostrano sanità perfetta, salvo un po' di reazione locale sul sito dell'inoculazione. La temperatura rettale nel 1° sale da 38°.7 C. a 39°,5 ; nel 2° da 38°.4 a 38°.6. Il 25, la mattina, trovo il 1° coniglio morto. Trovo pochi cmc. di urina, in cui la reazione di Nylander e quella di Trommer mi svelano la presenza di glucosio: non posso dosarlo, per la poca quantità di urina. Nei giorni antecedenti mai glucosio. Il fegato è fortemente iperemico e mostra qua e là delle chiazze biancastre. Nel sangue abbondanti catene di bacilli. Il 2° coniglio vive, quantunque abbattuto. Alle 10 la sua temperatura rettale è di 38°.5, alle 16 la veggo scendere a 34°.6. Il 26 trovo anche questo coniglio morto Il fegato è iperemico e disseminato di chiazze biancastre Molti bacilli nel sangue.

Esame chimico del fegato. — Nel fegato del 1° coniglio ho trovato gm 0.076 per cento di glicogene, nel 2° traccie.

Esame istologico del fegato. — Nel 1°: vasta necrosi degli acini. Nelle chiazze non necrosate molte cellule epatiche grosse, con due nuclei combacianti fra di loro. La rete capillare intracinosa un po' dilatata Infarti emorragici Molti leucociti nei capillari. Nelle zone apparentemente risparmiate si può notare rigonfiamento del nucleo, cromatolisi e cromatorexi. Numerosi bacilli nei capillari e, in qualche punto, anche nelle chiazze necrotiche.

Nel 2°: piccole chiazze necrotiche disseminate qua e là. Tra le cellule epatiche sane, ve ne sono altre con nucleo vescicoloso in cromatorexi. Moltissimi bacilli. In alcuni punti con l integrità del nucleo sta il diradamento del protoplasma Le alterazioni sono molto più avanzate nel 1° che nel 2°.

ESPERIMENTO II.

I due conigli pesano uno kg. 1.370, l'altro kg. 1.250: al primo comincio a somministrare il glucosio. Dopo 7 giorni, il 17 marzo, inoculo ad ambedue il carbonchio. Il 18 la temperatura del primo sale da 39° a 42°.2, quella del secondo da 38°.7 a 39°.3. Si osserva la solita reazione locale, più intensa nel primo. Il 19 la temperatura del primo è di 39°.9, quella del secondo è di 39°. Il 20 il primo ha 37°.6, il secondo 40°.5. Il 21 il primo ha 39°.2, il secondo 37°.5. Alle 14 il secondo muore. Il fegato mostra le solite alterazioni macroscopiche. Nel sangue non molti bacilli. Il 22 il primo coniglio ha 39°, il 23 parimenti 39°, il 24 41°.5; ma dal 25 in poi ritorna normale, per mantenersi così anche nei giorni successivi, nei quali non presenta nessun disturbo generale nè locale; sicchè io lo giudico guarito, e volendomi assicurare che si tratti proprio di refrattarietà al carbonchio, diciotto giorni dopo la prima inoculazione, gl'inoculo mezza siringa di brodo carbonchioso. Credo utile notare che questo coniglio seguitò sempre a mangiare, colla razione di cavoli, 15 gm. al giorno di glucosio, senza che io potessi rintracciarlo mai nelle urine. Nei giorni successivi la temperatura subì oscillazioni insignificanti; ma sul luogo dell'iniezione apparve un forte edema, che andò sempre più circoscrivendosi e pigliando le forme di un nodulo oblungo, duro elastico, leggermente iperemico. Questo nodulo non accennava nè a regredire nè a subire altre fasi;

sicchè il 17 aprile, quando cioè il pericolo dell' infezione generale era completamente scongiurato, io pensai di esciderlo e di esaminarlo. E infatti lo asportai: la ferita guarì per prima. Il nodulo era della grandezza di una fava, e mostrava una capsula fitta all' intorno e un contenuto poltaceo all' indentro. Questo contenuto, esaminato a fresco, era composto di una gran quantità di elementi corpuscolari linfatici e di detritus: la ricerca dei bacilli riuscì negativa; fu innestato con questo materiale anche un tubo di brodo, ma con esito negativo. Il resto del nodulo fu messo in alcool assoluto ed incluso. Le sezioni colorate opportunamente mostrarono all' interno una capsula di denso connettivo fibroso, più indentro connettivo giovane, con tutte le fasi di transizione in connettivo adulto, e nel centro una massa di elementi linfatici intensamente colorati e detritus: non fu possibile scoprirvi bacilli. Credo utile osservare che quella stessa cultura di carbonchio che inoculai a questo coniglio, inoculata ad altri due, li condusse a morte. Finora questo coniglio aveva mangiato glucosio e superato due infezioni carbonchiose; per correttezza sperimentale, volli fargli una terza inoculazione di carbonchio, ma senza dargli glucosio. A farla breve, anche a questa terza, che fu una siringa intera di Pravaz di brodo, il coniglio resistette senza presentare neppur l'ombra di fenomeni generali. Altri due conigli inoculati con la stessa cultura soccombettero in pochi giorni. In seguito a ciò io credetti di riserbare questo coniglio a studi ulteriori, ma circostanze indipendenti dalla mia volontà non mi permisero di farli

Esame chimico del fegato. Nel secondo coniglio traccie di glicogene.

Esame istologico del fegato Nel secondo, alterazioni diffuse dove più al centro dell'acino, dove più alla periferia. Esaminando a forte ingrandimento una di queste chiazze, si vede il protoplasma delle cellule epatiche poco granuloso e vacuolizzato, da parere in alcuni punti addirittura una spugna. Il nucleo è grosso, vescicoloso, di forma prevalentemente ovoidale e presenta la membrana nucleare vivamente colorata e spessa, poi un grosso spazio chiaro, in cui per lo più si trova un corpicciuolo rotondeggiante, quasi sempre eccentrico. La cromatina appare spezzettata in piccolissimi granuli, di cui qualcuno è più grosso da sembrare un nucleolo. Nei punti dove la degenerazione è più avanzata, del nucleo non resta che il contorno e il nucleolo. Qua e là cellule necrosate. Intorno ai vasi, parecchi lencociti. Nei capillari, scarsi bacilli.

Esperimento III.

Prendo due conigli, di cui uno pesa kg. 1.220, l'altro kg. 1.050, e do al primo i soliti 15 gm. di glucosio al giorno. Dopo sette giorni, nei quali non trovai mai zucchero nelle urine, inoculai a tutti e due il carbonchio. La temperatura del primo il giorno seguente, 5 aprile, salì da 38°.5 a 39°.3, quella del secondo da 39° scese a 38°.8. Il giorno 6 la temperatura del primo era di 40°.2, quella del secondo 39° 2. Il 7, 40° nel primo 40°.8 nel secondo. Il giorno 8 trovo il primo coniglio morto. Nelle urine, mai zucchero. Il fegato presenta le solite alterazioni; molti bacilli nel sangue. La temperatura del secondo è di 36°. Il giorno 9 trovo morto anche il secondo coniglio. Il fegato è disseminato di tante piccole cisti di coccidi, visti anche al microscopio. Nel sangue molti bacilli.

Esame chimico del fegato. Nel primo ho trovato gm. 0.606 °/₀ di glicogene epatico, nel secondo gm. 0.851 °/₀. Anche l'esame istochimico delle sezioni fa vedere che il glicogene non è completamente scomparso, e che è un po' più abbondante nel secondo che nel primo.

Esame istologico del fegato. Nel primo: alterazioni quasi sempre più spiccate alla periferia dell'acino e intorno alle vene perilobulari, che sono piene di sangue e di coaguli fibrinosi. Il protoplasma è tinto pallidamente nelle zone alterate e spiccatamente vacuolizzato. Qua e là cellule senza nucleo. I nuclei in alcuni punti appaiono rispettati, in altri mostrano le solite alterazioni. Grande quantità di bacilli.

Nel secondo: alterazioni diffuse, ma più evidenti intorno ai vasi perilobulari. Nelle chiazze alterate, vacuolizzazione del protoplasma; il nucleo è dove più dove meno leso; in alcune cellule manca del tutto. Qualche infarto emorragico. Nei capillari si vede una notevole quantità di cellule eosinofile circo date da bacilli: in qualche punto si osservano i bacilli nell'interno di queste cellule. Molti bacilli nei capillari.

Le lesioni sembrano un po' più avanzate nel primo che nel secondo coniglio.

Esperimento IV.

Il primo coniglio, al quale do glucosio, pesa kg. 1.670, l'altro kg. 1.420. L'8 maggio inoculo ad essi il carbonchio. Il giorno 9 la temperatura del primo scesce da 39°.2 a 38°.9, quella del secondo da 40° scese a 39°. Il 10 temperatura del primo 38°.6, del secondo 40°.5. L'11 trovo il secondo coniglio morto. All'autopsia il fegato mostra le solite alterazioni. Discreta quantità di bacilli nel sangue. Temperatura del primo 39°.5. Comincia a comparire sul sito d'inoculazione del primo coniglio un notevole edema. Il 12 l'edema è cresciuto: temperatura 38°.8. Il 13 temperatura 40°.5. Questo coniglio, di cui non avevo sospettato la gravidanza, dà alla luce sei feti non maturi. Il 14 temperatura 41°.1. Il 15 temperatura 40°.5 Il 16 morte. All'autopsia il fegato si mostra di aspetto grigiastro. Nelle urine mai zucchero. Nel sangue discreta quantita di bacilli. L'innesto nel brodo positivo.

Esame chimico del fegato. Nel primo gm. 0.363 °/₀ di glicogene; nel secondo gm. 1.325 °/₀.

Esame istologico del fegato. Nel primo: Alterazioni più cospicue alla periferia dell'acino. Non trovo grosse chiazze necrotiche, ma vedo qua e là piccoli gruppi di cellule cadute in necrosi. Il protoplasma è diradato e vacuolizzato. Le solite alterazioni nucleari. Nei capillari discreta quantità di bacilli.

Nel secondo: Notevole iperemia, in qualche punto atrofia delle cellule epatiche. Vaste chiazze necrotiche; infarti emorragici. Le solite alterazioni del protoplasma e del nucleo. In tutto il preparato, appena due piccole catene di bacilli.

Le alterazioni sono più gravi nel secondo che nel primo.

Esperimento V.

Il coniglio, al quale do glucosio, pesa kg. 1.550, l'altro kg. 1.490. Il 15 maggio inoculo loro il carbonchio. Il 16 la temperatura del primo sale da 39° a 41°, quella del secondo scende da 39°.8 a 39°. Il 17 temperatura del primo 41°.5, del secondo 40°.7. Il 18 il primo coniglio è moribondo: la sua temperatura è di 35°.7, quella del secondo è 40°.6. Alle 14 la temperatura del primo è scesa a 33°: il coniglio muore. All'autopsia, il fegato presenta le solite alterazioni, più le cisti di coccidi. Nel sangue molti bacilli.

Durante tutto il corso dell'infezione, non ho rintracciato glucosio nelle urine; solo il giorno della morte trovo pochi cmc. di urina, in cui il reattivo di Nylander mostra una piccola quantità di zucchero, che non posso dosare per la scarsa quantità di urina. Il 19 anche il secondo coniglio è moribondo: la sua temperatura un istante prima di morire è di 34°.8. Abbondanti bacilli nel sangue.

Esame chimico del fegato. Nel primo gm. 1.702 °/₀ di glicogene; nel secondo gm. 0.457 °/₀.

Esame istologico del fegato. Tanto nel primo che nel secondo vi sono le solite alterazioni, che sono però più cospicue nel secondo coniglio che nel primo. Nel secondo maggior quantità di bacilli nei capillari.

A mettere sott'occhio al lettore tutti i risultati principali delle mie ricerche, unisco qui la seguente tavola:

PESO DEI CONIGLI — N.B Quelli segnati con asterisco hanno mangiato glucosio.		Quantità di carbonchio inoculata	Peso totale del fegato	Quantità di glicogene ridotta al °/₀	Giorno della morte	Quando vi fu glicosuria alimentare	Confronto fra le lesioni istologiche del fegato
I Esp.	Kg. 1,370*	$^1/_2$ sir. Pravaz	gm. 67	gm. 0,076	4° giorno	l'ultimo giorno	Le alteraz. sono molto più avanzate nel 1° coniglio.
	Kg. 1,280	idem	gm. 57	tracce	5 giorno	—	
II. Esp.	Kg. 1,370*	$^1/_4$ sir. Pravaz	—	—	non morì	mai	Nel 2° coniglio le lesioni sono spiccate abbastanza.
	Kg. 1,250	idem	gm. 38	tracce	5° giorno	—	
III Esp.	Kg. 1,220*	$^1/_4$ sir. Pravaz	gm. 60	gm. 0,606	5° giorno	mai	Le lesioni sono un po' pronunziate nel 1° coniglio.
	Kg. 1,050	idem	gm. 51	gm. 0,851	6° giorno	—	
IV Esp.	Kg. 1,650*	$^1/_5$ sir. Pravaz	gm. 63	gm. 0,363	9° giorno	mai	Le alterazioni sono più pronunziate nel 2° coniglio.
	Kg. 1,420	idem	gm. 45	gm. 1,325	4° giorno	—	
V Esp.	Kg. 1,550*	$^1/_4$ sir. Pravaz	gm. 57	gm. 1,702	4° giorno	l'ultimo giorno	Le lesioni sono più avanzate nel 2° coniglio.
	Kg. 1,490	$^1/_4$ idem	gm. 53	gm. 0,457	5° giorno	—	

Sicchè, riassumendo i risultati di queste esperienze, si ha:

1. in sette conigli il glicogene epatico è diminuito, quando più quando meno, ma solo in due può dirsi scomparso;

2. su cinque conigli, in cui si è aumentato il glicogene epatico, tre sono morti un giorno prima di quelli di controllo: degli altri due, uno è morto cinque giorni più tardi, l'altro ha trionfato dell'infezione;

3. le lesioni del fegato sono costanti;

4. la maggiore o minore gravezza delle alterazioni istologiche non sembra stare in rapporto colla quantità di glicogene rimasta nel fegato dopo la morte;

5. sebbene le alterazioni del fegato non manchino mai, solo due volte su quattro si è determinata la glicosuria alimentare, nell'ultimo giorno dell'infezione.

Questi risultati, come si vede, non sono perfettamente concordi con quelli otte- dal Roger e dal Colla: un nuovo fattore entra, colle mie ricerche, nella questione, e questo fattore è l'alterazione costante ed evidente del fegato.

È strano, ma pure è così: non vi è microrganismo che sia stato tanto torturato in tutti i laboratorî quanto il bacillo del carbonchio; eppure la letteratura delle lesioni epatiche da carbonchio è di una povertà spaventevole. Nei migliori trattati non se

ne parla affatto. Lo ZIEGLER (25) asserisce che il parenchima epatico non è alterato nell'infezione carbonchiosa; lo STRAUSS, citato da THOINOT e MASSELIN (26), non parla che di forte congestione del fegato; il ROGER (27), scrivendo del carbonchio nel *Trattato di Medicina*, diretto dallo CHARCOT e dal BOUCHARD, dice: « Non si trova in ispecial modo alterazione in corrispondenza delle cellule del fegato o del rene », e solo più giù, a titolo di notizia bibliografica, aggiunge: « se si crede alle ricerche di PAVONE, le cellule epatiche sarebbero frequentemente alterate ». Il ROGER stesso, nel citato lavoro sulle variazioni del glicogene nell'infezione carbonchiosa, asserisce che l'esame istologico del fegato non rivela nessuna alterazione particolare. Il KLEBS, nel suo *Trattato di patologia generale*, constata l'*inazione* od *inerzia* completa dei bacilli sugli elementi dei tessuti. Di lesioni epatiche da carbonchio parlò il GRIMM (28), fin dal 1872; egli però non le trovò gravi, tanto che disse che in questa infezione il fegato era il meno alterato degli organi. Molto più tardi il FRANK (29) accennò, senza descriverle, a notevoli alterazioni nel fegato dei ratti bianchi. E non mi è riuscito di pescar altro nella letteratura, salvo un accurato lavoro del PAVONE (30), compiuto nell'Istituto patologico della nostra Università.

Il PAVONE trovò delle lesioni importanti nel fegato delle cavie morte di carbonchio, come il rigonfiamento torbido, la degenerazione vacuolare o *fisaloide* del protoplasma, la degenerazione grassa e la necrosi totale delle cellule epatiche, nonchè la cromatolisi e la comparsa di un alone jalino attorno al nucleo.

Anch'io posso confermare in massima che il fegato dei conigli carbonchiosi si trova costantemente alterato, e le alterazioni che ho potuto notare le riassumo qui, per comodo dei lettori.

Io ho osservato iperemia, necrosi dove più dove meno diffusa, localizzata a preferenza nella periferia degli acini epatici; qualche infarto emorragico. Le cellule in alcuni punti sono ingrandite, in altri rimpicciolite. Il protoplasma è molto spesso alterato, e l'alterazione va dal semplice rigonfiamento alla vacuolizzazione di maggiore o minor grado e alla necrosi. Tra le figure derivanti dalle alterazioni del nucleo, ve ne sono alcune che somigliano a quelle descritte da H. SCHMAUSS ed E. ALBRECHT (31) in un articolo, nel quale è raccolta diffusamente la letteratura delle degenerazioni nucleari, e al quale rimando chi voglia studiare a fondo l'argomento. Così nelle figure da me fatte disegnare, si troveranno parecchi esemplari di nuclei in preda a processi cromato-cinetici e propriamente ad ipercromatosi parietale e centrale. Non mi è riuscito di vedere le forme più spiccate della cromatoressi, cioè la disseminazione dei cumuli cromatici nel protoplasma. La vacuolizzazione del nucleo e il suo impallidire progressivo, fino a scomparire completamente (cromatolisi), possono essere invece con molta facilità rilevati nelle mie figure.

Tra le alterazioni del fegato carbonchioso ve ne è qualcuna speciale pel carbonchio, come pensava il PAVONE? Io credo di no: GIANTURCO e STAMPACCHIA (32) descrissero, nel fegato di animali avvelenati con arsenico, alterazioni nucleari molto simili a quelle osservate dal PAVONE stesso; le osservazioni or ora citate di SCHMAUSS ed ALBRECHT, che coincidono in molti punti colle nostre, riguardano la necrosi anemica del rene; e il LEWINE (33) descrisse in talune malattie croniche del fegato, come la cirrosi, il cancro, l'adenoma, delle lesioni che somigliano non poco a quelle del fegato

carbonchioso. Egli trovò infatti la vacuolizzazione del nucleo senza cromatolisi, poi la cromatolisi con integrità della membrana nucleare, che il Lewine chiama *idropisia parassitaria* del nucleo cellulare, senza che però questa abbia alcuna relazione coi parassiti intranucleari di Podwyssotzky, Steinhaus e Heidenhain.

Il fegato è dunque alterato e costantemente alterato: a nessuno potrà sfuggire l'importanza capitale che ha questo fatto nella soluzione del problema di cui ci occupiamo. Come si potrà dire che tutti i fenomeni minacciosi derivanti dall'insufficienza epatica si devono attribuire alla scomparsa del glicogene dal fegato e non ad altro, quando tutto il fegato è in preda alla necrosi o sulla via della necrosi? Questo fatto di per sè stesso basta a scuotere la fede nei risultati ottenuti dagli altri sperimentatori. A questo poi si aggiunga che il glicogene, nella gran maggioranza dei casi, non è scomparso: vi sono conigli morti rapidamente, che avevano ancora una quantità rilevante di glicogene nel fegato, e ve ne sono altri che son morti prima, sebbene avessero una percentuale di glicogene maggiore degli altri. Su questi, che sono dati di fatto e non apprezzamenti, mi sembra inutile insistere di più. Invece dirò due parole sulla glicosuria alimentare, la quale per non essersi mostrata costantemente nelle mie ricerche, sembra contraddire a prima giunta il reperto istologico.

La glicosuria alimentare fu ritenuta dal suo scopritore Colrat (34) un segno caratteristico dell'ostruzione parziale o totale della vena porta; e questa opinione fu confermata dalle ricerche del Couturier (35). Solo il Lépine (36) cominciò ad allargare le investigazioni ad altre malattie epatiche e ad ottenere risultati non costanti. Il Robineau (37) distinse, mercè la glicosuria, la cirrosi atrofica dall'ipertrofica. Vennero in seguito gli studi di Tscherinow, (38) Munch, von Gobee, Murchison (39), Roger (40), i quali accanto ai risultati positivi segnalarono anche i negativi, e scossero l'opinione primitiva del Colrat, insinuando l'altra idea che la glicosuria alimentare fosse dovuta all'alterazione della cellula epatica. Ma anche questa idea ben presto dovè sembrare troppo assoluta; infatti Valmont (41) ottenne la glicosuria in un caso di peritonite tubercolare; Mehring in nove individui affetti da degenerazione del fegato non trovò che due volte la glicosuria. Frerichs, Krause e Ludwig (42), Bloch (43), Linossier e Roque (44), ricercando questa glicosuria in svariate affezioni epatiche, non l'hanno vista mai costante, anche quando il fegato era in preda a gravi lesioni distruttive; mentre invece Casaët (45) l'ha constatata nell'imbarazzo gastrico febbrile, Brunelle (46) nella colica saturnina; von Jacksch, Bloch, Strasser (47), Strauss (48) in affezioni spinali e cerebrali diffuse; Chvostek, Krause e Ludwig nel morbo di Basedow; Worm-Müller, Krause e Ludwig nel diabete insipido; Strasser nell'avvelenamento da ossido di carbonio e nitrobenzina; Bloch nell'avvelenamento da morfina; Krause e Ludwig in alcuni casi di cisti del pancreas e d'insufficienza mitrale; Poll (49) in molte malattie acute febbrili. Il Colasanti (50) crede che la glicosuria alimentare dipenda meno dall'insufficienza epatica, che dallo stato generale del malato, dall'attività del ricambio materiale e dalla specie dello zucchero ingerito. Il Kolisch (51) crede che la glicosuria sia in rapporto con un disturbo funzionale di assimilazione; il Block (52), studiando in quali affezioni si produce la glicosuria alimentare, dice che nelle malattie di fegato essa non è tanto frequente quanto generalmente si crede.

Il Roger (53) è un po' meno pessimista: egli dice che le sue ricerche su questo argomento, confermate da un gran numero di osservatori, tra cui il Dujardin-Beau-

METZ e il SURMONT, hanno stabilito che la glicosuria alimentare è frequente nel corso delle malattie di fegato, sia in caso di ostruzione della vena porta, sia in caso di alterazioni diffuse delle cellule, come accade più frequentemente. Ed aggiunge che non sempre lo zucchero ingerito e non arrestato dal fegato, passa nelle urine, perchè esso può essere benissimo distrutto nei tessuti; sicchè la *glicosuria può mancare malgrado l'insufficienza del fegato.*

Dopo questa rapida digressione nella letteratura della glicosuria alimentare, i miei risultati non parranno più contradittorî, come non parrà inutile l'aver praticata questa prova nei miei esperimenti. Anche LINOSSIER e ROQUE, pur riconoscendo che essa ha un valore relativo, concludono che non pertanto è sempre da tentare. D'altra parte la poca costanza della glicosuria, quando il fegato è sicuramente alterato, emerge anche con evidenza palmare dalle mie ricerche. E l'averla trovata poi in un caso in cui il fegato conteneva gm. 1.702 °/₀ di glicogene, dimostra come l'insufficienza del fegato non consista precisamente nell'assenza di glicogene.

Veniamo ora all'ultima questione: l'aumento del glicogene epatico riesce a modificare in alcun modo il corso dell'infezione carbonchiosa?

Ebbene, dagli esperimenti risulta che in tre casi su cinque questo aumento non deve avere influito per nulla sull'infezione, perchè i conigli alimentati con glucosio, sebbene di maggior peso e quindi in condizioni migliori di resistenza, sono morti un giorno prima di quelli di controllo. Degli altri due, uno ha superato l'infezione carbonchiosa, l'altro è sopravvissuto per cinque giorni a quello di controllo. Tenga il lettore quel conto che vuole di questi due casi: quanto a me, io mi son lasciato imporre piuttosto dai fatti negativi: per me, quel caso d'immunità è molto probabilmente un caso d'immunità naturale, uno di quelli di cui tutti gli autori parlano, sebbene non accadano molto spesso. Il ROGER (54) dice che questi casi, pel coniglio, accadono nella proporzione di 1 su 40. Che sia così, mi pare di poterlo dedurre anche dal fatto che il COLLA, il quale ha parlato di soddisfacenti risultati nel tetano, confessa poi, a proposito del carbonchio, di non aver notato un cambiamento apprezzabile nel corso di tale setticemia, salvo un leggero ritardo della morte.

Mi pare dunque che in seguito a tutti questi fatti e considerazioni, io non possa confermare le seducenti vedute del ROGER e del COLLA sull' importanza fisiopatologica del glicogene epatico nell' infezione carbonchiosa.

I biologi da BICHAT in poi non hanno saputo rassegnarsi a vedere nel fegato una semplice glandola digerente: e che non lo sia in fatti, è indiscutibile; ma non è del pari indiscutibile che tutte le teorie create intorno al fegato resistano in tutti i lati alle prove obbiettive e rigorose dell'esperimento. Le controversie sono interminabili, e ci vorrà tempo parecchio, prima che noi possiamo ritener queste teorie come assiomi di fisiopatologia. Così nel caso nostro, prescindendo anche dall'azione del glicogene, si discute perfino se il fegato abbia o no una funzione protettrice speciale contro le infezioni o almeno contro certe infezioni. Così CAMARA-PESTANA ha sostenuto che il fegato neutralizza la tetano-toxina; BOUCHARD, RUFFER e CHARRIN hanno osservato lo stesso per la toxina piocianica; ROUX e VAILLARD hanno trovato che la neutralizzazione della tetano-toxina avviene anche in vitro. Il WERIGO (55), studiando l' infezione carbonchiosa, ha sostenuto che il fegato sia il principale centro di distruzione dei

bacilli del carbonchio, i quali verrebbero inglobati dai macrofagi epatici. La setticemia e la morte avverrebbero, secondo WERIGO, quando il fegato, fiaccato da una lotta così attiva di distruzione, diviene incapace di inglobare e di uccidere i terribili ospiti. Anche MAFFUCCI e SIRLEO (56) dalle loro ricerche conclusero che il fegato è l'organo in cui si verifica in maggiore grado lo sforzo dell'organismo per vincere le infezioni; e che questo potere protettivo è dovuto esclusivamente alle condizioni anatomiche della circolazione epatica, per le quali lì più che altrove si può esplicare il potere fagocitico dei leucociti. Ma le osservazioni in contrario non mancano.

Il LAGARD trovò che il fegato non ha azione protettrice speciale contro l' infezione carbonchiosa, pneumonica e difterica, ma ne ha solo una generale di eliminare i veleni, e che è comune a molti altri tessuti. TEISSIER e GUINARD (57), pure ammettendo la sua azione protettrice contro certi veleni, arrivano perfino ad asserire che esso aggravi l'azione di alcuni agenti microbici, aumentando la virulenza e il potere diffusivo delle loro tossine. Lo ZAGARI (58), dopo una serie numerosa di accurati esperimenti, venne anche lui alla conclusione che il fegato del coniglio non mostra alcuno speciale potere distruttivo pel virus carbonchioso, pneumonico e difterico; che esso possiede un certo potere neutralizzante di alcune sostanze tossiche, ma questo non è superiore a quello di altri tessuti, e consiste propriamente più nell'eliminazione dei prodotti, che nella loro distribuzione o trasformazione. Infine è noto che lo STICK attribuiva all'epitelio intestinale il potere di difesa del fegato, e il QUEIROLO (59), sembra che dia ragione allo STICK.

Ora nel caso nostro, se è difficile poter asserire con sicurezza scientifica che il fegato ha un'azione protettrice contro il carbonchio, molto meno mi pare che si abbia il diritto di attribuire al glicogene epatico questo potere protettore. Di positivo infatti non c'è che la diminuzione e finanche la scomparsa di questa sostanza dal fegato durante il corso dell' infezione; ma chi rammenti che il glicogeno è un prodotto dell' attività della cellula epatica, e chi tenga presente che questa cellula epatica è colpita a morte dall'infezione carbonchiosa, non troverà punto strana tale diminuzione o scomparsa. Ma se poi a questo si aggiunge che il glicogene non sempre è scomparso completamente, ma in alcuni casi è rimasto in discreta quantità, e che il suo aumento, nella più parte dei casi, non che prolungare la vita ha accelerato la morte degli animali, non sembrerà arrischiato il concludere che esso non ha contro l'infezione carbonchiosa quell'importanza che gli si è voluto attribuire.

Sento qui vivo il dovere di ringraziare il mio chiaro maestro, prof. L. ARMANNI, per i preziosi aiuti di cui mi è stato largo.

BIBLIOGRAFIA.

(1) ROGER, *Action du foie sur les poisons*. Paris, 1887.
(2) LUCATELLO, citato dal MARAGLIANO nella sua lezione di chiusura dell'anno 1895. - Riforma medica, vol. 4°, p. 871.
(3) ROGER, *Variations de la glycogénie dans l'infection charbonneuse*. Archives de physiol. norm. et pathol., 1894.
(4) COLLA, *Sul modo di comportarsi del glicogene epatico e muscolare in alcune infezioni sperim.* Arch. per le scienze med., vol. XX, 1896.
(5) CHARRIN et ROGER. Soc. de biol., 19 janv. 1890 e Arch. de physiol., 1890.
(6) CANALIS e MORPURGO, *Influenza del digiuno sulla disposizione alle malattie infettive*. Fortschr. der Med. 15 sett.-1°ott. 1890.
(7) MASELLA, *Influenza della luce solare diretta*

sulle infezioni nelle cavie coi bacilli del colera asiatico e del tifo. Annali d'igiene sperimentale, fasc. I, 1895.

(8) ADUCCO, *Azione della luce sopra la durata della vita, la perdita in peso, la temper. e la quantità di glicog. epat. e muscol. nei colombi sottoposti a digiuno.* Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, vol. IV, fasc. 9, 1889, e *Influenza del digiuno sul glicog. del fegato e dei muscoli.* Giorn. della R. Accad. di medic. di Torino, 1889

(9) KUELZ und FRERICHS, *Ueber den Einfluss der Unterbindung der Ductus choledocus auf dem Glycogengehalt der Leber.* Archiv. f. die gesammte Physiol, Band. XIII, s. 460.

(10) CHAMBARD, *Contrib. à l'étude des lésions hystol. du foie, consécut. à la ligat du canal choled., altération des cellules hépat.* Arch. de physiol. norm. et pathol., oct 1877.

(11) POPOFF, *Ueber die natürl. pathol. Inject. der Gallengange und einige andere, bei der Unterbin. des Ductus choled. bei Thieren beobact. pathol. Erscheinungen.* Arch. f. path. Anat. und Phys., Bd LXXXI, s. 524.

(12) SLOSSE. Arch. für Physiol, 1890.

(13) KOLISCH. Therap. Woch., n. 45, 1897.

(14) BRUECKE. Sitzungsber. der Wiener Akad. LXII, s. 214.

(15) KUELZ. Zeitschr. f. Biol.. XXII, s. 161.

(16) WASSILIEW. *Zur vergleichenden Schätzung der verschiend. methoden die quantit. Eiweissbestimmug in Harn.* Petersb. medizin. Woch., n. 37, 1896.

(17) FRAENKEL. Arch. f. die gesammte Physiol., LII, s, 125.

(18) HERGENKAHN, Zeitschrift f. Biologie, Band XXVII, 1890.

(19) NEBELTHAN. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVIII, 1891.

(20) VOIT CARL. Ibidem. Bd. XXVIII, 1892.

(21) VOIT. Ibidem, Bd. XXVIII, 1892.

(22) WORM-MÜLLER. Pflüger's Arch., 1884.

(23) HOFMEISTER. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.. 1889.

(24) LINOSSIER et ROQUE, *Contrib. à l'étude de la glycos. aliment.* Archives de médec. expérim. et d'anat. pathol., 1895.

(25) ZIEGLER, *Anatomia patolog.*, tradotta dal prof. L. Armanni, 2ª ed., p. I, pag. 396.

(26) THOINOT et MASSELIN. Précis de microb. 2ª ediz., pag. 221. Paris, 1893.

(27) ROGER. *Il carbonchio*, nel Tratt. di med. dir. da CHARCOT e BOUCHARD, vol. I, p. II, pag. 40.

(28) GRIMM, *Zur Pathol. des Milzbrandes.* Virchow's Archiv, Bd., LIV, 1872.

(29) FRANK, *Ueber den Untergang der Milzbrandbacillen in Thierkörper.* Centralb. f. Bacter. und Paras., Bd. IV, 1888.

(30) PAVONE, *Studio istol. e batteriol. del feg. nella infez. carbonch. umana e sperim., accompagnata da nuovi studi sulla morf. del B. Anthr.*, Taranto, 1889.

(31) SCHMAUSS und ALBRECHT. Virchow's Archiv, Bd. CXXXVIII, Suppl. 1895.

(32) GIANTURCO und STAMPACCHIA, *Unters. über die Alterat. des Leber. bei Arsenikvergiftung.* Centralblatt f. allgem. Pathologie, I, s. 103, 1890.

(33) LEWINE. Arch. des scienc. biol de l'Inst. imper. de médec. de Saint-Pétersb., 1892.

(34) COLRAT. Lyon méd., 1875.

(35) COUTURIER. Thèse de Paris, 1875.

(36) LÉPINE. Compt. rend. de la Soc. de biol., 1876.

(37) ROBINEAU. Thèse de Paris, 1878.

(38) TSCHERINOW. Virchow's Archiv, Bd. XLVII.

(39) MURCHISON, *Traité des malad. du foie.* pag. 516.

(40) ROGER. Revue de médec., 1886.

(41) VALMONT. Thèse de Paris, 1879.

(42) KRAUSE und LUDWIG. Wiener klin. Woch., 1891.

(43) BLOCH. Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. XXII.

(44) LINOSSIER et ROQUE. Art cit.

(45) CASAËT. Bulletin de la Soc. de biol., 1893.

(46) BRUNELLE. Arch. génér. de méd., 1894.

(47) STRASSER. Wiener mediz. Presse, 1894.

(48) STRAUSS. Società di medic. berlin., resoconto del 31 marzo 1897. Nella Sem. médic., 7 avril 1897.

(49) POLL. Fortschr. der med., 1896.

(50) COLASANTI. Arch. ital. de biol., vol. XVII.

(51) KOLISCH. Centralbl. f. klin med. n. 35, 1892.

(52) BLOCH. Zeitschr. f. klin. med., Bd. XXII.

(53) ROGER. Physiol. norm. et pathol. du foie, pag. 135. Paris, 1893.

(54) ROGER. Tratt. di med. diretto da CHARCOT e BOUCHARD, vol. I, p. II, pag. 20.

(55) WERIGO, *Développement du charbon chez le lapin d'après les tableaux microsc. du foie et de la rate.* Annal. de l'Inst. Pasteur, 1894.

(56) MAFFUCCI e SIRLEO. Policlinico, novembre 1894.

(57) TEISSIER et GUINARD. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. Séances du 22 et 29 juillet 1895; e *Recherch. expér. sur les effets des toxines microb. et sur quelques influences capables de les modifier.* Arch. de médec. expér. et d'anat. pathol., t. IX, n. 5, 1897.

(58) ZAGARI, *Sulla funzione antitossica ed antisettica del fegato.* Giorn. internaz. delle scienze mediche, anno XV, 1894.

(59) QUEIROLO, *Lez. inaug. di clin. med.* Riforma med., anno X, vol. I. e Archivio italiano di clinica medica, 1894.



Fig. 1.

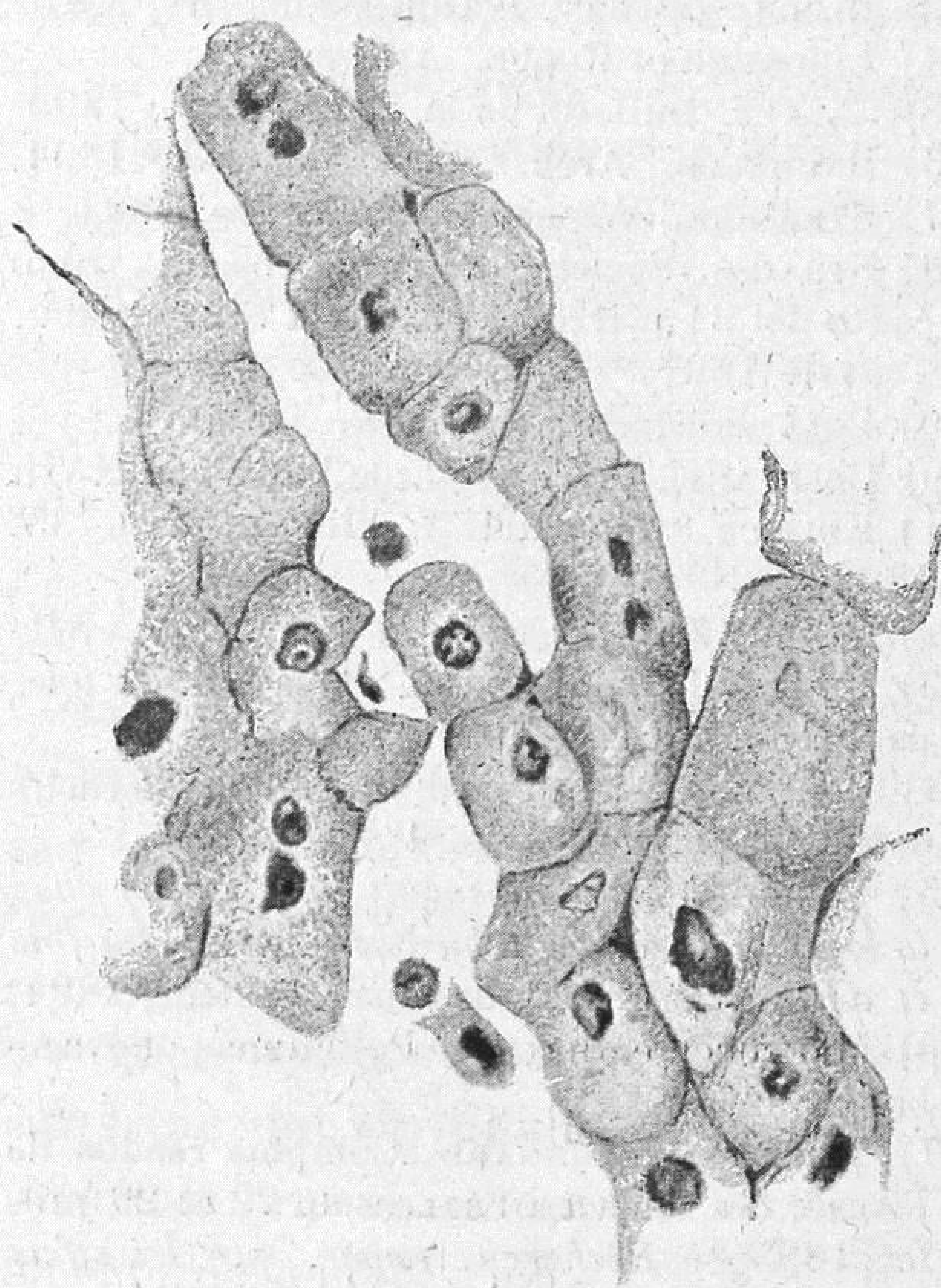


Fig. 2.

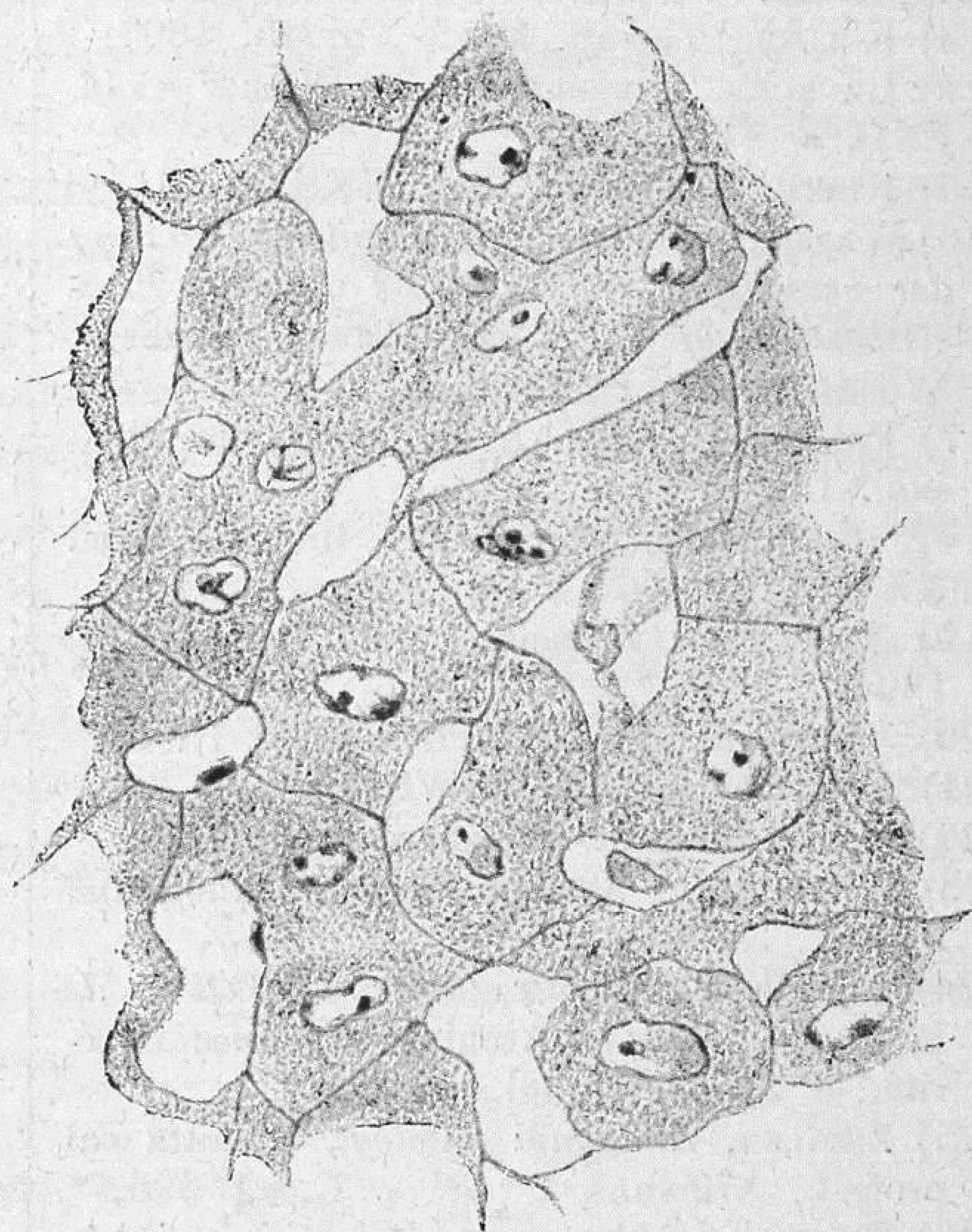


Fig. 3.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. I. (Hartnack, oc. 3, obb. 4). Chiazza necrotica degli acini epatici.

Fig. II. (Hartnack, oc. 3, obb. 9, tubo alz., immers. ad acqua). Vacuolizzazione del protoplasma. Necrosi di alcuni gruppi cellulari.

Fig. III (Hartnack, oc. 3, obb. 9, tubo alz., immers. ad acqua). Vacuolizzazione del nucleo. Cromatolisi e cromatoressi.

III.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma

diretto dal prof. **ETTORE MARCHIAFAVA**

SULLA BIOLOGIA DEI PARASSITI MALARICI NELL'AMBIENTE

per il dott. **ANTONIO DIONISI**

L'ipotesi che le zanzare fossero l'ospite *intermedio* del parassita della malaria umana fu espressa da Manson e da Bignami recentemente.

I due autori si poggiano però su considerazioni e fatti diversi.

Manson esprime l'opinione che il parassita della malaria, arrivato col sangue dell'uomo malato nell'intestino della zanzara, si sviluppi ulteriormente: e la prova dello sviluppo è a lui fornita dal fatto che il parassita diventa flagellato nell'intestino della zanzara. I flagelli, ch'egli interpreta come spore, diventano liberi nel terreno e dal terreno sono presi dall'uomo per inalazione o per mezzo dell'acqua. A questo proposito devo far notare che già prima di Manson, Mannaberg opinava che i flagelli fossero organi che permettono al parassita di *entrare in una esistenza saprofitica*. Difatti egli si esprimeva così: io sospetto che i flagelli siano organi che permettono al parassita di entrare in una esistenza saprofitica, e che i corpi flagellati comincino i primi stadî del ciclo di esistenza fuori del corpo umano.

La prova sperimentale della ardita concezione è fornita a Manson dai risultati di Ross, il quale aveva trovato che le semilune succhiate col sangue umano, nell'intestino delle zanzare acquistavano i flagelli in grande numero. Da questo fatto indotto a far bere a un individuo dell'acqua in cui erano morte delle zanzare, che avevano succhiato sangue da un malarico, dopo la deposizione delle loro uova aveva riprodotta una febbre, secondo lui di natura malarica.

Bignami (1) nel suo lavoro dimostra con una serie di argomenti il disaccordo fra l'interpretazione di Manson e di Ross sul significato dei flagelli e quanto si ammette generalmente sulla loro natura.

(1) *Le ipotesi sulla biologia dei parassiti malarici fuori dell'uomo.* Policlinico, vol. III-M., anno 1896.

Non sto a ripetere gli argomenti ch'egli espone contro l'ipotesi di MANSON; solo fo notare che le ricerche di Ross erano già state fatte da CALANDRUCCIO, il quale era giunto a conclusioni diverse.

CALANDRUCCIO (1) constatò che le semilune nell'intestino delle zanzare subiscono fasi regressive e che dopo dodici ore non si trovano più.

Lo stesso CALANDRUCCIO fece attaccare sul petto di individui malarici (terzana pura, quartana pura e irregolare) l'*Hirudo officinalis:* fatto l'esame nello stesso giorno, si poterono constatare i parassiti malarici, però in via di distruzione: negli altri giorni erano scomparsi.

Questi fatti sono d'accordo con quello che si sa sulla biologia del parassita della malaria.

Invero se non è stato mai dato coltivare in nessun animale il parassita malarico, come pensare che l'intestino delle zanzare possa essere un mezzo adatto allo sviluppo ulteriore? A questo proposito ricordo un'esperienza praticata anni sono da BIGNAMI e da me. Conservando il sangue malarico con l'aggiunta di estratto di teste di sanguisughe, per impedirne la coagulazione, si vedevano per alcuni giorni perfettamente conservati i globuli rossi e scomparire i parassiti. Ora, se nell'intestino di zanzara, com'è dimostrato da numerose esperienze, anche mie, i globuli rossi dopo un tempo relativamente breve, certo prima delle 24 ore, si dissolvono completamente e non rimane nel lume intestinale che una tinta rosso-cupa diffusa, come pensare e, quel che è più, provare la conservazione del parassita?

L'ipotesi del BIGNAMI è completamente diversa. Egli la esprime così: la zanzara deposita le uova nell'acqua o nei luoghi umidi: dalle uova nascono le larve, le quali divorano tutto ciò che incontrano, tra le altre cose il corpo delle zanzare morte e lo stesso involucro da cui sono uscite. Durante questo lungo periodo si può pensare che si carichino di germi malarici, i quali, come tutto fa credere, si trovano nel suolo abbondantissimi, germi che poi inoculerebbero all'uomo nell'ultimo periodo di vita, in cui le zanzare femine vivono come insetti succhiatori. Questa ipotesi ha fondamento su dati epidemiologici, su argomenti di analogia con malattie del sangue di altri animali (emoglobinuria dei bovini da *pirosoma bigeminum*), prodotte da parassiti affini a quelli della malaria umana, e sul fatto constatato recentemente, che per la riproduzione sperimentale della malaria basta infiggere nel sottocutaneo un ago, intriso nel sangue estratto da un soggetto sano.

È manifesta la differenza sostanziale delle due ipotesi: mentre per MANSON, l'intestino della zanzara servirebbe come terreno di cultura ai parassiti malarici, che verrebbero poi eliminati e tornerebbero all'uomo per l'acqua o per l'aria,

(1) CALANDRUCCIO. *Brevi contribuzioni allo studio sperimentale della malaria.* Atti dell'Accademia Gioenia di scienze naturali in Catania, vol. X.

per Bignami invece le zanzare prenderebbero il parassita dal terreno e lo inoculerebbero poi nell'uomo.

Convinto della verosimiglianza di quest'ultima ipotesi, eseguii delle ricerche che esporrò brevemente.

Tentai con Bignami circa 4 anni fa la prova che ci parve più diretta per la soluzione del problema, mettendo le zanzare, raccolte in località malariche, nelle condizioni opportune per pungere uomini sani. La prova non ebbe esito positivo, perchè i soggetti, malgrado mostrassero segni di punture, non furono colti da infezione malarica; però parve a noi, per una serie di ragioni, insufficiente di per sè sola a dimostrare che la ipotesi dovesse essere abbandonata. Una delle ragioni che Bignami adduce nel lavoro citato, per dimostrare che l'esito negativo dello esperimento non aveva valore assoluto, è che le zanzare rese libere in una stanza si disperdono facilmente e rapidamente, sicchè solo nella prima notte l'individuo che vi dorme è soggetto a qualche puntura. Ora, sapendo che, nel massimo numero di casi, occorre la dimora di vari giorni in un luogo malarico, perchè si prendano le febbri, non doveva destare molta meraviglia che i nostri soggetti non ammalassero di malaria, sottoposti per una notte sola alla puntura di poche zanzare.

Altro fatto degno di essere ricordato è che, non essendoci possibile, pel modo col quale si era costretti a catturare le zanzare, di determinare quali specie si utilizzavano da noi per le esperienze, non si poteva precisare se nella stanza liberavamo un numero prevalente di specie fitofaghe rispetto alle ematofaghe, nè il rapporto tra i maschi e le femine, le quali ultime sono in quasi tutte le specie di zanzare in prevalenza ematofaghe (1).

Perciò questa prima esperienza è da considerarsi come una semplice prova di orientamento.

Era facile pensare che se alla proboscide delle zanzare fossero attaccati parassiti malarici, quando la zanzara introduce il pungiglione, in essa contenuto, nella cute dell'uomo, inoculerebbe i parassiti nel sangue. Volli cercare nella passata estate se sul pungiglione delle zanzare, raccolte in luoghi malarici si vedessero dei corpi estranei che potessero far pensare a parassiti.

A tale scopo praticavo l'esame a fresco del pungiglione di zanzare femine, separandolo dalle altre parti cefaliche.

Nelle numerose ricerche che feci, non riuscii a vedere nulla, che mi autorizzasse a pensare che vi fossero parassiti.

Nello stesso tempo rivolsi la mia attenzione alla saliva che è contenuta in goccioline nella proboscide e che viene inoculata nella pelle all'atto della puntura. Esami ripetuti a fresco e in preparati colorati non mi condussero ad alcun risultato.

(1) Ficalbi. *Revisione sistematica della famiglia delle culicidi europee.*

Feci anche raccogliere uova di zanzare in acqua di stagni della campagna Romana, ed ebbi così un ricco sviluppo di culicidi giovani.

Anche le ricerche praticate su essi non mi permisero di giungere ad alcuna conclusione.

Dovetti quindi rinunciare alle prove dirette, tanto più che, nello scorso anno, l'infezione malarica fu meno grave degli anni precedenti e non era agevole procurarsi soggetti da esperimento.

Allora parve a me opportuno di fare delle ricerche preliminari, per determinare se per la malaria degli uccelli fosse dimostrabile l'ipotesi di BIGNAMI.

Certo che la soluzione del problema per la l'infezione degli uccelli sarebbe da considerarsi come un avviamento fecondo per l'infezione umana.

L'analogia dell'infezione è ampiamente dimostrata, ed è inutile ch'io stia a citarne le prove.

Recentemente MAC CALLUM (1) ha pubblicato anche uno studio interessante delle lesioni che si riscontrano negli organi degli uccelli, affetti da infezione malarica, e completando le ricerche di KRUSE, DANILEWSKI, OPIE BARKER e altri conclude che le alterazioni della milza, del fegato e del midollo delle ossa hanno una marcata somiglianza con quelle che avvengono negli organi degli esseri umani, affetti da malaria.

In base a quest'affinità dimostrata, mi proposi di studiare: 1. se e in quali condizioni, le zanzare pungessero gli uccelli; 2. se il parassita introdotto col sangue nel corpo delle zanzare subisse fasi regressive o di sviluppo, e finalmente se mi fosse possibile riprodurre nei piccioni sani l'infezione, facendo pungerli dalle zanzare.

FICALBI nei cenni dietologici sulle culicidae afferma di aver visto che i piccoli di un nido di piccioni erano visitati dalle zanzare prima che mettessero le penne, e ha inoltre osservato che anche dopo che le penne erano venute, le zanzare si industriavano di pungerli sulla testa o alla base del becco: ha notato poi che i cani, i cavalli e i buoi sono, ad onta del loro pelame, molestati dalle zanzare.

Istituii delle ricerche di controllo nell'estate decorsa nel laboratorio del prof. GRASSI.

Presi un piccione giovanissimo di 7 giorni e lo tenni per 24 ore sotto un cilindro di vetro contenente 10 zanzare femmine, raccolte nella campagna Romana. L'aria giungeva nel cilindro di vetro per mezzo di un tubo annessovi e tappato con rete metallica. Dopo circa 20 ore, notai che delle zanzare, immesse nel cilindro, sole due presentavano l'addome di un colorito rosso-cupo, segno evidente, che avevano succhiato il sangue del giovine piccione. L'esame microscopico

(1) MAC CALLUM. *Notes on the pathological changes in the organs of birds infected with Haemocytozoa.* The Journal of esperimental medicine, vol. III, n. 1, 1898.

del contenuto dell'intestino dimostrò la presenza di globuli rossi nucleati in via di distruzione.

La stessa esperienza ripetei con piccioni adulti: ma questi non furono punti dalle zanzare: ritentai la prova dopo averli incompletamente spennati e potetti constatare che erano stati punti.

Le stesse prove furono ripetute per parecchi giorni con piccioni domestici e piccioni viaggiatori e sempre con risultato positivo. La proporzione numerica delle zanzare che pungevano era di 2 a 10.

All'esame del contenuto intestinale constatai una tinta emoglobinica diffusa nel lume dell'intestino e scarsi globuli rossi nucleati, o disfatti, o in via di disfacimento.

Stabilito questo fatto fondamentale, finora non dimostrato sperimentalmente da alcuno, che cioè, le zanzare pungono i piccoli e i piccioni adulti, se spennati, e che il sangue introdotto nell'intestino subisce delle alterazioni tali, da rendere irriconoscibili i globuli rossi, passai a sperimentare con piccioni infetti.

Ne trovai in quella stagione, dal luglio al settembre un numero scarso: la media degli infetti era di 2 su dieci: e questa media corrispondeva tanto per i piccioni domestici che per i viaggiatori.

Le esperienze furono eseguite con lo stesso metodo: i piccioni spennati erano punti dalle zanzare femmine e nell'intestino di queste, solo di rado, notai alcuni globuli rossi nucleati parassitiferi.

I preparati, seguitati ad osservare alcune ore dopo, non lasciavano scorgere altro che una tinta rossastra diffusa dell'intestino, senza che fosse possibile scorgere alcuna forma parassitaria conservata (1).

Anche su zanzare catturate a Maccarese e nella Valle dell' Inferno e che avevano sangue nell'intestino, constatai gli stessi fatti.

In ultimo tentai di far pungere piccioni sani da zanzare catturate in luoghi malarici: non ottenni l'infezione. E così neanche per i piccioni mi è stato dato per ora di poter fornire la prova diretta.

Però da queste esperienze emergono due fatti che a me paiono degni di nota: 1. la dimostrazione sperimentale che i parassiti nell'intestino delle zanzare non si sviluppano ulteriormente, e che perciò l'ipotesi intesa nel senso di Manson non regge. 2. che il depennamento è condizione necessaria perchè i piccioni adulti possano essere punti dalle zanzare.

---

(1) Mentre correggevo le bozze del presente scritto m' è pervenuta una nota di Manson, inserita nel n. 1955 del *British Medical Journal* (18 giugno 1898), nella quale sono riferite delle esperienze di Ross con risultati opposti a quelli da me ottenuti. Ross avrebbe trovato che alcune specie di zanzare succhiano dagli uccelli il sangue contenente *Halteridium* e *Proteosoma*, Le zanzare sezionate presentano cellule pigmentate nella *parete gastrica*, che Ross interpreta come forme di sviluppo dei parassiti, introdotti col sangue nel tubo digerente. Mi propongo di fare esperienze di controllo in proposito.

Ora è noto agli allevatori di piccioni che la muta delle penne avviene tra il finire dell'estate e il cominciare dell'autunno, e rallenta nei piccioni perfino le loro funzioni generative (1). Si sa, d'altro canto dall'epidemiologia della malaria degli uccelli, che l'infezione avviene presso a poco a quell'epoca. Mettendo in rapporto questi dati con la condizione necessaria, da me determinata, perchè i piccioni siano punti dalle zanzare, mi pare non soverchio ardimento concludere che questo rapporto possa costituire un argomento d'appoggio per la verosomiglianza dell'ipotesi, che anche l'ematozoo dei piccioni venga inoculato.

Si sarebbe tentati a seguire la via, che fu feconda di risultati per la biologia del parassita della febbre del Texas. Sapendosi che tra i parassiti delle colombaie si trova qualche volta una specie di zecca, l'*Argas reflexus*, che si attacca così fortemente alla pelle dei piccoli piccioni, che riesce quasi impossibile distaccarnelo senza lacerarla ed uccidere i piccioni, si sarebbe spinti a ricorrere, per analogia, a questo insetto, a sostegno della ipotesi.

Ma se si pensa, che questa specie di zecca è il flagello delle colombaie, che ne sono infestate, mentre l'infezione, così detta malarica, dei piccioni rimane inavvertita per la sua benignità, si comprende facilmente, come non sia verosimile ammettere un nesso qualsiasi tra l'infezione così detta malarica degli uccelli e questi parassiti.

Tutto fa pensare che la zecca rappresenti un ospite intermedio per le malattie analoghe alla febbre del Texas, che si sviluppano nei buoi, nelle pecore e nel cane (PIANA, GALLI VALERIO); ma non si è per questo condotti a ritenere che esista un solo ospite intermedio per tante specie diverse di parassiti, che hanno solo caratteri di analogia.

Per l'uomo e per gli uccelli varî argomenti militano a favore dell'ipotesi che la zanzara possa essere ospite intermedio: la difficoltà delle ricerche dirette è sempre molto grave; ma tutto fa sperare che colla successiva eliminazione di vie, tentate senza risultato dimostrativo, si possa giungere a fornire la prova sperimentale che determini il successo di un'ipotesi basata su fatti per la massima parte accertati e che riveste tutti i caratteri della verosimiglianza.

Malgrado che, con le mie esperienze, non sia riuscito a provare che l'infezione dei piccioni avvenga per mezzo delle zanzare, pure da esse a me pare che emerga, che anche per la così detta malaria dei piccioni, l'ipotesi della inoculazione, sostenuta da BIGNAMI, è la più verosimile.

---

(1) Prof. BONIZZI, *I colombi di Modena*, 1876.

IV.

Clinica Medica del prof. MARAGLIANO (Laboratorio di Chimica Medica)

RICERCHE UROLOGICHE
in due casi di bronco-pneumonite acuta

pel dott. GIOVANNI SETTI
assistente nella Clinica medica di Genova

Ormai è da tutti riconosciuta la grande importanza ed utilità degli studi sul ricambio materiale nella patologia medica, come quelli che non solamente gettano luce sulle alterazioni che avvengono negli intimi processi biochimici del nostro organismo sotto l'influenza di quello speciale stato morboso, ma che servono ancora a meglio spiegare la sintomatologia clinica, ed a fare una terapia razionale.

Senonchè, per istituire ricerche complete sul bilancio organico degli ammalati, si richiedono laboratorî di chimica *ad hoc* e molto tempo, senza calcolare tutte le altre difficoltà pratiche (per parte degli ammalati stessi) che non fanno certamente difetto a chi si accinge a tali pazienti e rigorose indagini. Perciò bene spesso gli studiosi del ricambio materiale devono limitarsi a determinate analisi, non per mancanza di buona volontà, e contentarsi di accumulare del materiale, che senza dubbio non mancherà di portare i suoi frutti e di essere quando che sia utilizzato.

Contributi di questa natura riguardano specialmente la composizione chimica dell'urina nelle diverse malattie: hanno un valore reale, giacchè l'urina è lo specchio fedele del ricambio materiale. Siccome l'eliminazione dei suoi principali componenti nella stessa malattia può presentare grandi variazioni, così si comprende che soltanto col raccogliere il maggior numero di dati possibili si potranno mettere in evidenza le speciali sue modalità — tenendo debito conto in ogni caso delle peculiari condizioni dell'infermo — e quindi conoscere sino ad un certo punto come sia alterato il ricambio materiale in quella data malattia.

Ed io (che da parecchi anni mi sono esclusivamente dedicato alle ricerche sul ricambio materiale facendone risaltare gli insegnamenti che se ne ricavano per la clinica) nei due anni che appartengo alla Clinica medica del prof. Maragliano, ho avuto campo di studiare in diverse malattie l'eliminazione di quelle sostanze, — in specie le varie sostanze azotate, — che presentavano maggior interesse. Perciò pubblico il presente contributo all'urologia della broncopolmonite acuta (ricerche iniziate in due infermi al 3° giorno di malattia: in uno continuate per 2 giorni dopo la crisi della malattia, nell'altro per ben 11 giorni) senza alcuna pretesa, e solamente perchè le mie analisi hanno messo in evidenza qualche particolare importante. Serviranno, come spero, a far meglio conoscere l'influenza del processo febbrile pneumonitico sulla composizione della urina, e forniranno documenti opportuni per quel giorno in cui, in base ad osservazioni numerose, si potranno trarre leggi generali.

*
* *

Caso I. — Giovanni Mangini, di anni 15, panattiere di Genova.

I suoi genitori sono morti quando era bambino, e non sa dire di quale malattia; figlio unico. Ebbe le malattie dell'infanzia. L'attuale malattia esordì bruscamente il 26 gennaio 1896 alle ore 8 e mezzo circa, con vertigini, dolori agli arti inferiori, che l'infermo attribuisce ad un disordine dietetico. Si aggiunse tosto cefalea, spossatezza generale, brividi di freddo; durante la giornata, peggiorandosi le condizioni dell'infermo, entra nella Clinica medica il 27 gennaio.

Esame obbiettivo. — Statura metri 1.40, costituzione robusta, sistema muscolare abbastanza valido, pannicolo adiposo scarso, cute di colorito pallido, congiuntive un po' iperemiche, mucosa orale un po' pallida. Peso del corpo kg. 48.

Apparato respiratorio. — All'entrata nella Clinica si nota: respiro aspro, diffuso a tutto l'ambito polmonare, a destra; piccola zona di ottusità alla base del polmone destro; ronchi russanti inspiratorî ed espiratorî nelle regioni sottospinosa ed infrascapolare di destra. A sinistra non si ha che leggero respiro aspro diffuso. Espettorato emo-muco-purulento.

Nulla degno di menzione negli altri apparecchi.

All'esame microscopico e batteriologico, si notano numerosi cocchi isolati e qualche diplococco lanceolato.

Diagnosi clinica. — Infezione diplococcica; bronco-polmonite alla base del polmone destro.

Riassumiamo i diarii dei giorni in cui venne fatto l'esame dell'urina dell'infermo. L'urina (dalle 8 alle 8 del giorno successivo) si incominciò a raccogliere il 28 gennaio.

27 gennaio. P. 100. — R. 29. — T. 38° C. — Alimentazione: 6 minestrine.

28 gennaio (3° giorno di malattia):

Dalla metà della scapola in basso, nel polmone destro, zona di ottusità, in cui si ascolta soffio bronchiale; a sinistra respirazione marcatamente aspra alla base del polmone. Tosse piuttosto intensa; espettorato emo-muco-purulento.

P. 104 (media). — R. 31 (media). — T. massima 40° C., minima 38° C.

Alimentazione: 6 minestrine. — Evacuazioni: 1.

Cura: Pozione alcoolica al 20 per cento; clistere di glicerina.

29 gennaio (4° giorno di malattia).

Sempre la cefalea; marcatissimo soffio bronchiale nella zona di ipofonesi alla base del polmone destro; alla base del polmone sinistro respiro aspro e leggera ipofonesi; espettorato viscido.

P. 112 (media). — R. 33 (media) — T. massima 40° C., minima 39° C.

Alimentazione: 6 minestrine. — Evacuazioni: 1.

Cura: Pozione alcoolica 20 per cento; infuso di digitale grm. 0.50 alla collatura di grm. 150 d'acqua; liquore anisato d'ammonio grm. 2; acqua di melissa grm. 80.

30 gennaio (5° giorno di malattia):

Fatti polmonari invariati a destra; scarsi rantoli a medie bolle nella regione interscapolare di destra. Espettorato muco-purulento.

P. 103 (media). — R. 32 (media). — T. massima 39°.9 C., minima 39° C.

Alimentazione: 4 minestrine e 3 uova. — Evacuazioni nessuna.

Cura: Come il giorno precedente, solo l'infuso di digitale è di grm. 1 di digitale. Clistere di glicerina. Bicarbonato di soda.

31 gennaio (6° di malattia):

Nulla di notevole. Espettorato muco-purulento.

P. 87 (media). — R. 30 (media). — T. massima 39°.9° C., minima 38°.8 C.

Alimentazione: 4 minestrine e 3 uova. — Evacuazioni: 1.

Cura: Come il giorno precedente.

1° febbraio (7° giorno di malattia):

Migliorate le condizioni generali. Ottusità meno marcata dei giorni precedenti a destra, ove si nota soffio bronchiale, e rantoli scarsi a medie bolle alla regione interscapolare. A sinistra, respiro aspro diffuso. In questo giorno al mattino si ha la *caduta della febbre per crisi.*

P. 74. — R. 29. — T. massima 37°.6° C., minima 36.6° C.

Alimentazione: 4 minestrine e 3 uova. — Evacuazioni: 1.

Cura: Come sopra, senza l'infuso di digitale ed il clistere di glicerina.

2. febbraio (8° giorno di malattia):

Diminuzione dell'ottusità a destra; persiste il soffio bronchiale. Tosse rara con espettorato abbondante muco-purulento, poco viscido. Appetito discreto.

P. 70. — R. 27. — T. massima 36°.6 C., minima 36°.4 C.

Alimentazione: 4 minestrine e 4 uova. — Evacuazioni: nessuna.

Cura: invariata.

3 febbraio (9° giorno di malattia).

Continuano a migliorare le condizioni generali; diminuzione della zona di ottusità a destra; tosse rara con espettorato muco-purulento.

P. 72. — R. 27. — T. massima 36°.7 C., minima 36°.3 C.

Alimentazione: 1° vitto. — Evacuazioni: nessuna.

4. febbraio: Seguitano a migliorare le condizioni generali e locali dell'apparato respiratorio.

P. 73. — R. 28. — T. massima 36°.8 C., minima 36°.6 C.

Alimentazione: 1° vitto. — Nessuna evacuazione.

Al 17° giorno di malattia non si ha più alcun fatto degno di nota nell'apparecchio respiratorio.

CASO I. — **Giovanni Mangini** — *Esame dell' urina.*

Data: 1896 Giorno di malattia	28-29-I III	29-30 IV	30-31 V	31-1-II VI	1-2 VII	2-3 VIII	3-4 IX
					caduta critica della febbre		
Quantità cmc.	1230	1050	840	860	990	1680	1590
Colore	arancio carico	id.	giallo aranciato	id.	giallo paglierin.	giallo pallido	id.
Reazione	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Peso specifico	1023	1023	1022	1020	1021	1014	1014
Sedimento	scarso	scarso	copioso	copioso	scarso	scarso	scarso
	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.
Cloruri	1.020	0.840	1.344	1.290	6.336	13.870	13.940
$P^2 O^5$ totale	2.930	3.297	1.996	1.677	1.773	1.293	1.165
Ammoniaca	1.046	1.269	0.949	1.075	0.930	0.750	0.612
Acido urico	0.865	0.945	0.720	0.739	0.810	0.638	0.592
Urea	37.115	38.138	33.258	28.721	30.587	25.150	21.940
Azoto totale	20.230	20.597	17.861	15.700	16.558	13.855	12.260
» dell' urea	17.320	17.797	15.520	13.403	14.273	11.736	10.238
» dell' $H^3 N$	0.861	1.045	0.781	0.885	0.765	0.617	0.504
» dell' ac. urico	0.288	0.315	0.240	0.246	0.270	0.212	0.197
» estrattivo	1.761	1.680	1.420	1.126	1.250	1.290	1.321

Data : 1896	28-29-I	29-30	30-31	31-1-II	1-2	2-3	3-4
giorno di malattia	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Rapporto $\frac{\text{N urico}}{\text{N totale}}$	$\frac{85.60}{100}$	$\frac{85.41}{100}$	$\frac{86.40}{100}$	$\frac{85.58}{100}$	$\frac{86.20}{100}$	$\frac{84.70}{100}$	$\frac{84.89}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N di } H^3 N}{\text{N totale}}$	$\frac{4.25}{100}$	$\frac{5.07}{100}$	$\frac{4.37}{100}$	$\frac{5.63}{100}$	$\frac{4.62}{100}$	$\frac{4.45}{100}$	$\frac{4.11}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N ac.urico}}{\text{N totale}}$	$\frac{1.42}{100}$	$\frac{1.52}{100}$	$\frac{1.34}{100}$	$\frac{1.56}{100}$	$\frac{1.63}{100}$	$\frac{1.53}{100}$	$\frac{1.60}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N estrattivo}}{\text{N totale}}$	$\frac{8.21}{100}$	$\frac{8.15}{100}$	$\frac{7.95}{100}$	$\frac{7.17}{100}$	$\frac{7.54}{100}$	$\frac{9.31}{100}$	$\frac{10.77}{100}$
Rapporto $\frac{\text{cloruri}}{\text{urea}}$	$\frac{1}{36.38}$	$\frac{1}{45.40}$	$\frac{1}{24.81}$	$\frac{1}{22.26}$	$\frac{1}{4.82}$	$\frac{1}{1.81}$	$\frac{1}{1.57}$

ANNOTAZIONE. — Ai saggi qualitativi non si riscontrò mai nell'urina alcun elemento patologico.

CASO II. — Ciro Mazzello, di anni 40, fuochista, nato a Ponza.

Nessuna nota famigliare speciale. Ammalò di infezione tifoide a 30 anni, e nel 1895 di pneumonite fibrinosa localizzata al polmone destro. Discreto bevitore e fumatore.

L'attuale malattia esordì bruscamente nel mattino del 27 gennaio 1896 con brivido intenso di freddo, che durò circa 15 minuti. L'infermo incolpa della malattia un raffreddamento preso nella notte dal 26 al 27 gennaio. Si aggiunse cefalea, dolore puntorio al costato destro, tosse con scarso espettorato mucopurulento di difficile emissione, dispnea.

Entra nella Clinica medica il 28 gennaio.

Esame obbiettivo. Statura media, costituzione robusta, sistema scheletrico e muscolare ben sviluppato, pannicolo adiposo discretamente sviluppato, cute di colore roseo, quella del volto di colore rosso vivo, mucosa orale rosea, peso del corpo kg. 68.

Apparato respiratorio. — Le escursioni respiratorie sono più limitate a destra che a sinistra. Nella regione infrascapolare e lateralmente nella parte inferiore della regione infrascellare si nota leggera ipofonesi a destra. Su tutto l'ambito polmonare respiro aspro diffuso, più marcato posteriormente a destra nella regione infrascapolare, dove si ha qualche ronco e rantoli crepitanti nelle zone ipofonetiche. Espettorato muco-purulento.

All'esame microscopico e batteriologico si nota: scarse cellule dell'alveolo polmonare: presenza di corpuscoli del pus e qualche globulo rosso; presenza di cocchi isolati e riuniti a due a due; qualche rara forma streptococcica.

Il battito della punta del cuore si avverte al 5° spazio intercostale sulla papillare verticale, un po' debole; toni del cuore leggermente ottusi.

Nulla degno di nota negli altri apparecchi.

L'urina delle 24 ore si incominciò a raccogliere il 29 gennaio.

Diagnosi clinica. — Infezione diplococcica. Bronco-polmonite alla base del polmone destro. Pleurite ad essudato siero-fibrino-purulento alla base dello stesso polmone.

29 gennaio (III giorno di malattia):

Sempre intenso il dolore al costato destro; marcatamente limitate le escursioni respiratorie a destra; marcata ipofonesi nelle regioni suindicate. Scarso espettorato muco-purulento. Fatta una puntura esplorativa nell' 8° spazio intercostale di destra, si è estratto un liquido siero-fibrinoso molto corpuscolato; molti leucociti ben conservati, qualche globulo rosso; presenza del diplococco lanceolato.

P. 103 (media). — R. 44 (media). — T. massima 40° C., minima 38°.6 C.

Alimentazione: Fu sempre la stessa per tutto il tempo dell'esame delle urine e costituita da 2 minestrine e 3 uova al giorno.

Cura: Pozione alcoolica 20 per cento; iniezione di morfina; clistere di glicerina.

30 gennaio (IV° giorno di malattia):

Condizioni pressochè invariate; dolore meno vivo; leggera cefalea: nella regione infrascapolare destra quasi abolito il fremito vocale tattile. Nelle zone di ottusità quasi abolito il murmure vescicolare. Tosse con espettorato di difficile emissione. Dispnea.

P. 104. — R. 44. — T. massima 39°.8 C., minima 38°.8 C.

Evacuazioni: 1.

Cura: pozione alcoolica 20 per cento.

31 gennaio (V° giorno di malattia):

Permanenti i fatti sunnotati: ipofonesi nella regione sottospinosa e nella fossa sopraspinosa.

P. 105. — R. 43. — T. massima 38°.7 C., minima 37° C.

Evacuazioni: 1.

Cura: Pozione alcoolica 20 per cento.

1° febbraio (VI° di malattia).

Tosse meno intensa con scarso espettorato muco-purulento. Ben sporgente la regione sottoscapolare di destra, ove si ha ottusità, e così nella regione sottoascellare. Silenzio respiratorio nella base del polmone destro. Rari e non costanti rantoli diffusi a tutta l'area polmonare. Dispnea.

P. 100. — R. 40. — T. massima 39° C. minima 37°3. C.

Evacuazioni :1.

Cura: pozione alcoolica 20 °/₀ — cloridrato di chinino, 4 cartine di 10 centigrammi ognuna.

2 febbraio (VII° di malattia):

I fatti fisici sono stazionari.

P. 102. — R. 42. — T. massima 39°2. C., minima 38° C.

Evacuazioni: 1.

Cura come sopra.

3 febbraio (VIII° di malattia):

Fatti generali e fisici invariati.

P. 100. — R. 40. — T. massima 38°6. C., minima 37°1. C.

Evacuazioni: 1.

Cura come sopra.

4 febbraio (IX° di malattia):

L' infermo si lamenta pel dolore e per la tosse insistente. L'aia di ottusità si estende dalla base del polmone destro a pochi centimetri al di sotto della spina della scapola. Dispnea.

P. 402. — R. 44. — T. massima 38°4. C., minima 37° C.

Evacuazioni: 3.

Cura: 4 cartine di cloridrato di chinino di 10 centigrammi ognuna.

5-8 febbraio (X°-XIII° di malattia):

In questo tempo i fatti fisici rimasero pressochè stazionari: solo si notò una leggera tendenza ad abbassarsi il limite di ottusità assoluta.

Con una puntura esplorativa all'8° spazio intercostale destro si estrae un liquido siero-fibrinoso con molti corpuscoli bianchi, qualcuno rosso; rari diplococchi di Fraenkel.

5. P. 100. — R. 49. — T. massima 38°8. C., minima 37°4. C.
6. P. 92. — R. 36. —T. massima 38°4. C., minima 37°3. C·
7. P. 88. — R. 37. — T. massima 38°4. C., minima 37°2. C.
8. P. 90. — R. 38. — T. massima 38° C., minima 37°4. C.

Cura come sopra.

Evacuazioni: 1 al giorno.

9-12 febbraio (XIV°-XVII° di malattia):

In questo tempo si notò: ottusità assoluta posteriormente, e lateralmente, dall'angolo della scapola in basso, nel polmone destro, e marcata ipofonesi fra la spina e l'angolo della scapola. Silenzio respiratorio nell' aia di ottusità assoluta. Rantoli instabili a medie e piccole bolle, sparse su tutto l'ambito polmonare; rari ronchi.

Espettorato muco-purulento. La dispnea accenna appena a diminuire. La febbre presenta remittenze mattutine sino all'apiressia. Oliguria.

Il 12 febbraio con una puntura esplorativa si estrasse dal cavo pleurico destro del pus denso, giallo, riccamente corpuscolato con presenza del diplococco di Fraenkel.

Il 13 fu fatta la pleurotomia, che diede esito ad abbondante quantità di liquido purulento.

Caso II. — **Ciro Mazzello** — *Esame dell'urina.*

DATA: 1896	29-30-I	30-31	31-1-II	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9
Giorno di malattia	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Quantità. cmc.	1200	1190	670	1170	1344	700	850	1185	530	900	490
Colore.	giallo rossast.	id.	id.	arancio rossast.	id.	id.	id.	id.	arancio carico	id.	id.
Reazione.	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida	acida
Peso specifico.	1020	1020	1020	1020	1022	1022	1021	1020	1022	1022	1022
Sedimento.	scarso	scarso	scarso	scarso	abbond.	copioso	cop. col. rosso	id.	id.	id.	id.
	gm.	gm.	gm	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.	gm.
Cloruri.	0.600	0.238	0.134	0.117	0.133	0.070	0.034	0.047	0.084	0.090	0.098
$P^2 O^5$ totale.	2.760	2 618	1.125	2.223	2.954	1.610	1.785	2.962	1.457	2.844	1.401
Ammoniaca.	0.910	0.833	0.685	0.707	0.734	0 680	0.704	0.682	0.520	0.611	0.566
Acido urico.	0.760	0.773	0.565	0.809	0 957	0.512	0.690	0.803	0.665	0.790	0.620
Urea.	37.145	39 116	23.104	39.972	41.577	22.705	32.671	45.706	21.200	39.189	20.586
Azoto totale	19 886	21.092	12.385	21 297	22.345	12.106	17.575	24.430	11.412	20.600	11.068
» dell'urea.	17.334	18.254	10.781	18.636	19.402	10.595	15.246	21.329	9.893	17.954	9 606
» di $H^3 N$.	0.749	0.686	0.564	0.582	0.604	0.560	0.579	0.561	0.428	0.503	0.466
» dell'ac. urico	0.253	0.257	0.188	0.269	0.319	0 170	0.230	0.367	0.221	0.263	0.206
» estrattivo.	1.550	1.895	0.852	1.810	2.020	0 831	1.520	2.173	0.830	1.880	0.790

DATA: 1896	29-30-I	30-31	31-1-II	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9
Giorno di malattia	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Rapporto $\frac{\text{N urico}}{\text{N totale}}$	$\frac{87.16}{100}$	$\frac{86.54}{100}$	$\frac{87.04}{100}$	$\frac{87.55}{100}$	$\frac{86.83}{100}$	$\frac{87.15}{100}$	$\frac{86.74}{100}$	$\frac{87.30}{100}$	$\frac{86.68}{100}$	$\frac{87.15}{100}$	$\frac{86.79}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N di } H^3N}{\text{N totale}}$	$\frac{3.76}{100}$	$\frac{3.25}{100}$	$\frac{4.55}{100}$	$\frac{2.73}{100}$	$\frac{2.70}{100}$	$\frac{4.62}{100}$	$\frac{3.29}{100}$	$\frac{2.29}{100}$	$\frac{3.75}{100}$	$\frac{2.44}{100}$	$\frac{4.21}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N ac. urico}}{\text{N totale}}$	$\frac{1.27}{700}$	$\frac{1.21}{100}$	$\frac{1.51}{100}$	$\frac{1.26}{100}$	$\frac{1.42}{100}$	$\frac{1.40}{100}$	$\frac{1.30}{100}$	$\frac{1.50}{100}$	$\frac{1.93}{100}$	$\frac{1.27}{100}$	$\frac{1.86}{100}$
Rapporto $\frac{\text{N estrattivo}}{\text{N totale}}$	$\frac{7.79}{100}$	$\frac{8.98}{100}$	$\frac{6.87}{100}$	$\frac{8.49}{100}$	$\frac{9.04}{100}$	$\frac{6.86}{100}$	$\frac{8.64}{100}$	$\frac{8.89}{100}$	$\frac{7.27}{100}$	$\frac{9.12}{100}$	$\frac{7.13}{100}$
Rapporto $\frac{\text{cloruri}}{\text{urea}}$	$\frac{1}{61.90}$	$\frac{1}{164\ 35}$	$\frac{1}{172.41}$	$\frac{1}{361.64}$	$\frac{1}{312.60}$	$\frac{1}{324.35}$	$\frac{1}{960.91}$	$\frac{1}{972.46}$	$\frac{1}{253.09}$	$\frac{1}{435.43}$	$\frac{1}{210.06}$

Ai saggi qualitativi nell'urina si riscontrò:

Dal 29 gennaio al 5 febbraio:

Acetone normale. — Indacano id. — Scatossile id. — Creatinina più del normale. — Uroeritrina id. — Peptone traccie. — Albumina in grande quantità (andò man mano diminuendo):

Dal 5 al 9 febbraio.

Acetone normale. — Indacano id. — Scatossile id. — Creatinina poco più del normale. — Uroeritrina assai più del normale. — Peptone traccie. — Albumina id. — Sempre assente il glucosio, i pigmenti biliari.

Considerazioni sui risultati delle analisi urologiche

Nel prendere in esame i risultati delle nostre analisi urologiche terremo il medesimo ordine col quale sono stati studiati i componenti dell'urina.

Cloruri. — Nel caso I vediamo che l'eliminazione dei cloruri era ridotta ad 1 grammo circa *pro die* dal 3° al 6° giorno di malattia : quando nel 7° giorno avvenne la crisi, la quantità dei cloruri salì a 6 grammi e nei due giorni successivi a 13 grammi, mentre contemporaneamente aumentava assai la diuresi. Il fatto della scarsissima eliminazione di cloro nell' urina nei processi febbrili acuti, prima della crisi, fu notato sin dal 1850 dal Redtenbacher ([1]) nella polmonite crupale, e fu anzi ritenuto caratteristico di questa malattia. Altri autori confermando tale osservazione dimostrarono che ciò accadeva pure in molte altre febbri acute. Finora non si hanno sufficienti ricerche per spiegare la detta diminuzione di cloro nell'urina: la scarsa alimentazione dei febbricitanti (e quindi poca introduzione di cloro) ha senza dubbio una grande importanza nella produzione del fenomeno, ma non spiega tutto. Rimane pertanto dimostrato anche dal nostro caso che la povertà di cloro nell'urina, prima della crisi, non è una caratteristica esclusiva della pneumonite crupale, e che la caduta critica della febbre cagiona tosto una rilevante eliminazione di cloro.

Nel caso II l'eliminazione dei cloruri, scarsissima al principio della malattia, andò sempre più diminuendo sino a ridursi a quantità assolutamente minime (0.034; 0.047 *pro die*). Però in questo caso a produrre il fenomeno ha agito

potentemente un altro fattore: la formazione di un' abbondante raccolta purulenta nel cavo pleurico destro, che richiese la pleurotomia. È noto che nel formarsi di copiosi trasudati ed essudati nelle grandi cavità del corpo si ha una forte diminuzione di cloro nell'urina, fatto che io stesso ho potuto illustrare dosando giornalmente i cloruri dell'urina di infermi con abbondanti asciti, che si riproducevano con rapidità dopo la paracentesi (1).

P^2O^5 totale — Riguardo all' eliminazione dei fosfati nell'urina durante i processi febbrili, gli Autori non sono concordi. Consumandosi nella febbre tessuti riccamente fosforati, sembrerebbe che si dovesse avere un aumento di P^2O^5, ma d'altra parte è assai diminuita l'introduzione di alimenti. Un aumento fu trovato da EDLEFSEN (2) in molti casi di pneumonite, da ROBIN (3) nel vaiolo, da GRIMM (4) nella meningite cerebrospinale. Al contrario altri, ZÜLZER, ROSENSTEIN, RIESENFELD, PRIBRAM e ROBITSCHEK, CARIO (5) constatarono che l'eliminazione di $P^2 O^5$ in svariate malattie infettive acute nel periodo febbrile è assai inferiore a quella dell' azoto, e che aumenta in modo rilevantissimo verso la fine della malattia.

Nei nostri due casi l' eliminazione assoluta di P^2O^5 non raggiunge come cifra massima che grammi 3.279 nel caso I, e grammi 2.962 nel caso II. Cifre per sè stesse non certamente elevate, molto più se si tiene conto dell'eliminazione dell'azoto totale dell' urina: si vede allora che il rapporto fra P^2O^5 ed azoto totale è inferiore al normale a danno di P^2O^5.

Tuttavia non crediamo che si possa trarre una conclusione sicura da ciò, perchè la scarsissima alimentazione degli infermi ha la sua importanza; anzi, se consideriamo che nel caso I, dopo la caduta della febbre, è avvenuta una diminuzione di P^2O^5 (con una alimentazione più ricca) si sarebbe indotti a credere che nel periodo febbrile vi sia stato un vero consumo di sostanze fosforate dell'organismo, pur mantenendosi la quantità di P^2O^5 bassa *relativamente* alla quantità dell'azoto totale dell'urina. Comunque sia è mancato l'aumento di P^2O^5 dopo la crisi; aumento riscontrato dai citati Autori.

Dalle nostre analisi risulta in modo ben manifesto che l'eliminazione di $P^2 O^5$ segue perfettamente quella dell'urea: nel caso I segue anche il grado della febbre, e nel II sino ad un certo punto, perchè vi sono giorni (4-9 febbraio) in cui la febbre si mantenne quasi allo stesso grado, e l'eliminazione dell'urea presentò differenze abbastanza rilevanti.

Ammoniaca. — Nella febbre furono trovati valori alti di ammoniaca dapprima da DUCHEK (6) e KOPPE (7), ed in seguito da HALLERVODEN, LEUBE, BOHLAND, GUMLICH (8) sino a grammi 1.50-2 *pro die*. L'aumento di H^3N si spiega con la forte produzione di acido dell'organismo febbricitante.

Nel caso I abbiamo un aumento di H^3N sino a grammi 1.269, e nel giorno stesso della crisi un valore che supera di parecchio il normale: invece nel giorno dopo la crisi la cifra di H^3N è normale, e si abbassa ancora nel giorno successivo. Nel caso II troviamo un aumento di H^3N soltanto nei primi due giorni dell'esame dell'urina, in tutti gli altri valori normali.

Acido urico. — Secondo le ricerche di BARTELS (9) nelle malattie febbrili acute, terminanti per crisi o per lisi (specialmente nella pneumonite) dopo l'accesso febbrile accade un aumento nella quantità di acido urico: aumento epicritico confermato dalle analisi di O. GERDES (10). Il materiale analitico finora esistente non basta per dimostrare se la febbre aumenti in modo tipico l'eliminazione dell'acido urico oltre il valore individuale allo stato sano (NOORDEN) (11). D'ordinario viene confermato il dato di SCHEUBE (12) secondo il quale nella febbre l'acido urico aumenta e diminuisce insieme all'urea.

---

(1) G. SETTI. *Sulle oscillazioni nella eliminazione dei cloruri in rapporto all'ascite, ed alla paracentesi.* Giornale Intern. delle Scienze Mediche, 30 dic. 1897.

Nei nostri due casi l'eliminazione assoluta dell'acido urico in generale presenta cifre piuttosto elevate con un massimo di grammi 0.945 nel caso I e di grammi 0.957 nel caso II. Resta pienamente confermata la legge di SCHEUBE, esistendo nei nostri casi un parallelismo perfetto fra l'eliminazione dell'acido urico, e dell'urea. Nel caso I dopo la crisi diminuì la quantità di acido urico, come avvenne per P^2 O^5, H^3N ed urea.

Urea. Azoto totale. — Che nella febbre vi sia un forte consumo degli albuminoidi è un fatto ben noto: l'eliminazione di azoto nei processi febbrili è di gran lunga superiore a quella che si avrebbe se lo stesso individuo con la stessa alimentazione fosse senza febbre. Questo forte consumo di albuminoidi si svela con una abbondante eliminazione di urea, in confronto della scarsissima alimentazione, nei nostri due ammalati: nel 1° durante il periodo febbrile si ebbe una media di gm. 35 di urea per giorno con un massimo di gm. 38; nel 2° una media di gm. 39 con un massimo di gm. 45.

Come abbiamo accennato sopra, nel caso I, l'eliminazione dell'urea segue perfettamente il grado della febbre, e nei 2 giorni dopo la crisi la quantità di urea diminuì a gm. 25 e 21. Nel caso II si nota pure una diminuzione della quantità di urea nei giorni in cui la febbre fu meno alta, ad eccezione del periodo di tempo dal 4 al 9 febbraio, in cui con leggiere oscillazioni della temperatura si ebbero quantità assai variabili di urea, sempre con la stessa alimentazione. Soltanto si potrebbe dire che dopo una forte eliminazione di urea se ne ha nel giorno susseguente una assai inferiore.

Tutto questo va ripetuto per l'eliminazione dell'azoto totale, che rappresenta in complesso il consumo degli albuminoidi. La causa del consumo febbrile non risiede nell'aumento di processi dei ossidazione, ma nella peculiare azione del processo febbrile sui costituenti albuminosi del corpo, e sulla inanizione, che per lo più va congiunta alla febbre. Pel passato si metteva come fattore più importante della distruzione dell'albumina l'aumento della temperatura: esperimenti fatti in questo senso dimostrarono che i singoli individui di fronte all'aumento della temperatura non si comportano nello stesso modo riguardo al consumo dell'albumina; quindi, pur ammettendo una certa influenza dell'aumentata temperatura del corpo sulla scissione dell'albumina, non deve essere molto notevole, e non basta a spiegare il grado assai elevato a cui arriva il metabolismo dell'albumina nè altre sue particolarità nelle malattie infettive febbrili. Una seconda forza deve agire, e questa si trova nei veleni formati dall'azione reciproca tra i batteri e la sostanza del corpo (tossialbumine, proteine dei batteri, ptomaine): veleni che danneggiano il protoplasma cellulare, il quale si scompone, e quando i suoi prodotti di metamorfosi azotati vengono eliminati, si ritrova nell'urina l'azoto dipendente dalla natura dell'alimentazione, più quella quantità dipendente dalla distruzione patologica del protoplasma cellulare ([13]).

Nelle malattie che finiscono colla caduta critica della febbre, spesso ha luogo una forte eliminazione epicritica di urea, descritta da ANDERSON ([14]) per primo, ed in seguito molto studiata. Non sempre si ha nel giorno stesso della crisi, e può ritardare 1-2 giorni: talora manca affatto. Nulla di certo si può dire sulle cause di questo speciale fenomeno; probabilmente non sono sempre le stesse.

Nel nostro caso I la caduta critica della febbre avvenne dalle 6 alle 8 del 1° febbraio, e nell'urina raccolta dalle 8 del 1° febbraio alle 8 del 2 febbraio troviamo un leggiero aumento nei materiali studiati (ad eccezione dell'ammoniaca, che però diminuì di poco) in confronto della quantità loro eliminata nel giorno precedente. Vi è stato, a nostro avviso, se non una vera diminuzione epicritica dei materiali dell'urina, almeno un accenno.

Sostanze estrattive. — L'eliminazione delle sostanze estrattive nel caso I non ha presentato grandi variazioni, come nel caso II, in cui da un minimo di gm. 0.790 si giunge ad un massimo di gm. 2.173. Nel caso I la quantità loro è pressochè normale, o supera di poco la cifra media normale (gm. 1 a 1.50). Esaminando le nostre tabelle si rileva che l'eliminazione delle sostanze estrattive segue perfettamente nel caso II l'andamento dell'urea: aumenta e diminuisce in proporzione diretta coll'aumentare e diminuire della quantità dell'urea. Nel caso I si ha la stessa cosa, ma meno manifesta, se si eccettua il 2° giorno d'esame dell'urina.

Veniamo a considerare i rapporti che passano fra le varie sostanze dell'urina. Possiamo subito dire che questi rapporti non presentano deviazioni notevoli dalla norma.

Il rapporto fra azoto dell'urea ed azoto totale nel caso primo è di 85-86 %, e dopo la crisi si abbassa a 84-80 %; nel caso II varia da 86-54 % a 87-55 %, cifre che si possono ritenere normali, essendo tale rapporto nelle medie comuni nei sani di 84-87 %. Altri autori trovarono cifre più basse delle nostre: Bohland (15) nelle urine febbrili trovò in media detto rapporto di 84-86 %; e Gumlich (17) in media 82-85 %. Non sono forti deviazioni dalla norma.

Il rapporto fra azoto ammoniacale ed azoto totale interessa per conoscere se l'H^3N sia aumentata a spese dell'urea. Come già dicemmo, furono trovati valori alti di H^3N nella febbre, e si potè constatare un aumento a favore di H^3N nel rapporto all'azoto totale (come di 8-12 % in luogo di 2-5 % normale); allora l'azoto dell'urea subisce una corrispondente diminuzione. Nel nostro infermo I, quantunque l'H^3N nella sua eliminazione assoluta raggiunga cifre superiori parecchio alle normali, pure nel rapporto coll'azoto totale supera solo 2 volte, e di poco, il limite massimo normale 5 %: però mantiene cifre alquanto alte. Nell'infermo II detto rapporto è sempre normale: in media di 2-3 %, e soltanto 3 volte sale a 4-5 % circa. Non vi è quindi aumento di H^3N a spese dell'urea.

I rapporti fra azoto dell'acido urico ed azoto totale, e fra azoto estrattivo ed azoto totale sono normali in ambedue i nostri casi. Quest'ultimo rapporto viene a confermare che le sostanze estrattive crescono, assai meno dell'ammoniaca, a spese dell'urea, come constatarono altri Autori.

Nei nostri casi si è verificato un fatto, che non troviamo accennato da altri, e cioè: esiste nel modo di comportarsi dell'azoto ammoniacale, e dell'azoto estrattivo all'azoto totale un rapporto perfettamente inverso. Ciò è oltremodo evidente nel caso II, in cui ogni volta che si eleva la cifra dell'azoto ammoniacale si abbassa quella dell'azoto estrattivo, e viceversa. Nel caso I si verifica pure questo fatto, ma meno accentuato, se si eccettua il 3° giorno d'esame dell'urina.

Infine *il rapporto fra cloruri ed urea* fa vedere l'enorme diminuzione della quantità di cloruri nell'urina durante il processo febbrile. Nel caso I, nel giorno stesso della crisi tale rapporto si è avvicinato assai alla norma da quello che era precedentemente, e nei due giorni successivi si è abbassato sotto la norma, indicando così una eliminazione abbondante di cloruri.

CONCLUSIONI.

Non abbiamo certamente creduto con le analisi urologiche istituite nei nostri due infermi di broncopolmonite acuta, di svelare fatti nuovi; tuttavia anche i contributi confermanti ricerche di altri autori sono sempre di qualche utilità. Ogni studio apporta insegnamenti, e spesso serve a mettere in maggior luce talun particolare, che così acquista importanza.

Nei nostri casi ciò si è verificato pei rapporti inversi che passano fra azoto ammoniacale ed azoto estrattivo all'azoto totale.

Le conclusioni pertanto risultanti dalle nostre analisi sono le seguenti:

1. L'eliminazione dei cloruri dell'urina si fa in minima quantità prima della caduta della febbre per crisi nell'infermo I; aumenta nel giorno stesso della crisi, e diviene normale nei due giorni successivi. Nell'infermo II detta eliminazione va sempre più diminuendo, sino a ridursi a pochi milligrammi per la formazione di abbondante raccolta purulenta nel cavo pleurico destro, che richiese la pleurotomia.

2. Considerata in modo assoluto, l'eliminazione di P^2O^5 è compresa nei limiti normali: non si può dire con sicurezza se durante il periodo febbrile sia avvenuto o no un consumo delle sostanze fosforate dell'organismo degli infermi.

L'eliminazione dell'acido urico, come del resto si ripete per le altre sostanze azotate dell'urina, sembra in generale elevata rispetto all'alimentazione. L'ammoniaca è abbondante nel caso I sino al giorno della caduta critica della febbre; nel caso II lo è soltanto nei primi 2 giorni d'esame dell'urina. La quantità dell'urea eliminata è assai alta in rapporto alla scarsa alimentazione: nel caso I aumenta coll'elevarsi della febbre e diminuisce con essa; dopo la crisi si abbassa ad una cifra di 25, e 21 grm. Nel caso II la quantità di urea segue l'andamento della febbre, ad eccezione degli ultimi 5 giorni d'esame, nei quali la febbre si mantenne pressochè allo stesso grado, e l'urea presentò variazioni abbastanza rilevanti.

3. Importante è il modo di comportarsi dell'eliminazione di P^2O^5, dell'acido urico, delle sostanze estrattive in rapporto all'urea: la quantità di queste sostanze aumenta e diminuisce insieme all'urea. Questo fatto appare con la massima evidenza nel caso II, ed è specialmente marcato per le sostanze estrattive.

4. I rapporti fra le varie sostanze azotate dell'urina e l'azoto totale sono normali. Nel caso I non si trova superiore alla cifra normale che una volta il rapporto azoto ammoniacale all'azoto totale. Ciò viene a confermare che il processo febbrile, che fa aumentare la distruzione dell'albumina, apporta soltanto lievi deviazioni nella disintegrazione della parte azotata della molecola albuminosa.

5. *Notevole, perchè non ancora segnalato da altri, per quanto ci consta, è il rapporto inverso esistente fra azoto ammoniacale ed azoto estrattivo all'azoto totale: quando sale la cifra del primo, si abbassa quella dell'azoto estrattivo, e viceversa.*

6. Nel caso I, nel giorno della caduta critica della febbre si ha un piccolo aumento nell'eliminazione dei componenti dell'urina in confronto del giorno precedente, ad eccezione dell'ammoniaca; invece nei giorni successivi alla crisi una marcata diminuzione, contrariamente a quel che accade pei cloruri. Vi è stato quindi un accenno a quel fenomeno conosciuto col nome di *eliminazione epicritica*, che si verifica specialmente per l'urea nelle malattie acute febbrili terminanti colla caduta critica della temperatura.

BIBLIOGRAFIA.

(1) REDTENBACHER. Wiener Zeitschrift, 1850.

(2) EDLEFSEN citato dal NEUBAUER und VOGEL, *Trattato dell'analisi dell'urina*, Wiesbaden, 1890.

(3) ROBIN. Centralbl. f. klin. Med., 1890.

(4) *Beiträge zur Kenntniss der N-Ausscheidung inpathol. Zuständen* Diss. Erlangen, 1881.

(5) ZÜLZER. Charité-Annalen, 1874, pag. 673.

ROSENSTEIN. Virchow's Archiv, XLVII, 1869, pag. 377.

RIESENFELD. Virchow's Archiv, 1869, pag. 130.

PRIBRAM und ROBITSCHEK. Prager Vierteljahrsschrift, 1869, pag. 176,

CARIO. *Ueber den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure*, ecc. Göttingen, 1888.

(6) DUCHEK. Wiener Wochenblatt, 1864, pag. 51.
(7) KOPPE. Petersb. med. Zeitschr., 1868, pag. 75.
(8) HALLERVORDEN. Archiv, f. exp. Path. u. Pharm., 1880, pag 237.
LEUBE. Lehre vom Harn, 1882, pag. 481.
BOHLAND. Pflüger's Archiv, 1888, pag. 30.
GUMLICH. Zeitschr. f. phys. Chemie, 1892, pag. 10.
(9) BARTELS. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1886.
(10) GERDES. *Dissert.*, Bonn, 1890.
(11) NOORDEN, *Trattato di patologia del ricambio materiale.* Roma, 1895, pag. 278.
(12) SCHEUBE. Archiv f. Heilkunde, 1878, pag. 185.
(13) NOORDEN. Loc. cit. pag. 252, e seg.
(14) ANDERSON. Edingb. Journal, 1866, pag. 708.
(15) BOHLAND, loc. cit.
(16) GUMLICH, loc. cit.

V.

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIV. DI PARMA
diretto dal prof. **GIORGIO RATTONE**

DI UN BACILLO ISOLATO DAL SANGUE DI UN AMMALATO DI PEMFIGO FOLIACEO

pel dottor FRANCESCO MERGONI

L'ammalato da cui isolai il microrganismo che ora sto per descrivere, era un tale Oreste B., d'anni trentasei, celibe, di professione perito geometra, degente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Parma, affetto da pemfigo foliaceo, in seguito a cui venne poi a morte nelle sale dell'ospedale civile, alle quali era stato passato.

Il direttore di quella Clinica, prof. V. MIBELLI, gentilmente mi permise di fare le diverse ricerche che mi condussero ad isolare detto microrganismo, che studiai poi nel laboratorio di patologia generale di cui ero allora allievo interno.

Il metodo da me seguito per l'esame bacteriologico del sangue fu sempre il seguente: Lavavo accuratamente con acqua e sapone un dito dell'ammalato, facevo seguire una lavatura con una soluzione di sublimato all'uno per mille, lavavo ancora con etere e quindi facevo un impacco al sublimato che rimaneva in sito per quattr'ore. Trascorso questo tempo, toglievo il cotone che aveva servito per l'impacco, pungevo il dito con ago sterilizzato alla fiamma, lasciavo cadere la prima goccia di sangue, e quindi, con un ago di platino, sterilizzato pur esso alla fiamma, e, appena raffreddato, immerso in quel po' di sangue che gemeva dalla piccola ferita, facevo delle colture per infissione e per strisciamento in gelatina, in agar ed in siero di sangue. Prima di finire avevo sempre cura di fare alcuni preparati a fresco di sangue, che esaminavo tosto al microscopio. Dico subito, che non mi riuscì che poche volte di mettere in evidenza in questi preparati il microrganismo, mentre che ebbero sempre esito positivo le diverse colture.

Il bacillo che ottenni sempre allo stato di purezza dalle colture del sangue di Oreste B., ha una lunghezza che è in rapporto col rigoglio ed età della coltura, e che varia da μ 1,67 a μ 5,10, ed uno spessore che varia da μ 0,557 a μ 1,67 (Zeiss Oc. III, micr. Im. Om. $^1/_{12}$): le due estremità sono smusse. Si presenta talvolta unito con un altro a formare un angolo, talvolta con un altro articolato e tutti e due disposti nella stessa linea. Spesso se ne scorgono due, tre o anche più disposti parallelamente fra di loro.

È mobile: in goccia pendente si osservano i suoi movimenti che simulano per lo più lo strisciare dei rettili: si può vedere anche arcuarsi, aggomitolarsi e girare intorno a sè stesso.

Usai i diversi metodi che sogliono servire per la colorazione delle ciglia, ma non mi fu dato mai di scorgerne.

È sporigeno: La spora può esser unica e disposta al centro, oppure unica ancora e disposta ad una estremità, ma generalmente sono due, tre o più spore che occupano tutta la lunghezza del bacillo. Quando la spora è unica e posta al centro, il bacillo assume aspetto fusiforme. In alcuni preparati si possono osservare numerosissime queste forme (colorazione con metodi Buchner, Neisser, Hueppe, ecc.).

Si colora coi diversi colori di anilina; anche il metodo di Gram serve bene per la colorazione.

Assume meno bene i colori quando la coltura è invecchiata. Si vedono allora nel campo del microscopio, pochi bacilli tozzi, la colorazione dei quali è male riuscita; e invece numerose figure ovali, perfettamente incolori nel loro interno e delle quali solo il contorno, quale membrana di rivestimento, appare perfettamente colorito.

Cresce tanto alla temperatura ordinaria dell'ambiente come alla temperatura del termostato fino a 50°. La temperatura però in cui meglio si sviluppa è quella che sta fra i 37° e 41°. Infatti, dopo sole quattordici o sedici ore, si scorge un rigoglioso sviluppo sempre delle colture lasciate in termostato alla temperatura di 37°, mentre abbisogna uno spazio di tempo che varia dai tre ai sei giorni perchè si sviluppi nella gelatina lasciata alla temperatura comune degli ambienti.

Non si sviluppò una coltura di questo microrganismo lasciata per nove giorni in posizione esposta al sole, nè si sviluppò una coltura lasciata per venti giorni a zero temperatura, ma sì l'una che l'altra crebbero appena trasportate in termostato a 37°.

Si può coltivare in agar semplice, in agar glicerinato, in brodo semplice, in brodo addizionato con lattosio (2 per cento), in brodo con glucosio, in brodo con saccarosio, in gelatina, in siero di sangue, in latte. Non si sviluppa in patate con reazione acida, nè in patate con reazione alcalina; non si sviluppa in pappa di pane. Fonde la gelatina ed il siero di sangue, precipita la caseina nel latte.

Le colture per strisciamento alla temperatura ordinaria dell' ambiente assumono forme di clava con piccole propaggini ai lati; ciò non suole accadere alle temperature del termostato (36°-37°-38°) per la rapidità con cui si ricopre tutta la superficie di coltura. Nelle colture in brodo si forma una sottile pellicola bianca alla superficie, pellicola che, trascorso un po' di tempo, precipita al fondo.

Emana in tutti i mezzi di coltura un fetore che rassomiglia a quello di formaggio putrefatto.

Non cambia la reazione dei substrati di coltura.

Non si sviluppa in un'atmosfera di idrogeno, ma anche dopo lunga permanenza in tale atmosfera, non perde le sue proprietà vitali, e cresce, quando in contatto delle colture si lasci penetrare l'aria.

Le colonie di questo microrganismo hanno nelle lastre di gelatina un aspetto che è vario: ve ne sono di quelle rotonde e di quelle ovoidali, di quelle a contorni regolari e di quelle a contorni frastagliati. Si presentano finamente punteggiate e di colore giallognolo per lo più, ve ne ha qualcuna anche di colore caffè scuro. Isolati e coltivati i bacilli delle diverse colonie, non presentano mai apprezzabili proprietà differenziali fra di loro.

Vi ha di rimarchevole in questo microrganismo delle sue spore la resistenza alle alte temperature ed alle diverse sostanze disinfettanti.

Per provare questa resistenza alle alte temperature a secco, solevo preparare dei fili di seta sterilizzata, che immergevo in una coltura in brodo ed essiccavo poi al termostato. Questi fili, così preparati, appena sottoposti alle temperature di esperimento, venivano trasportati in brodo. Di fili di seta così preparati mi servivo pure per provare la resistenza alle diverse soluzioni di sublimato e di acido fenico: li lasciavo diverso tempo in queste soluzioni e quindi li trasportavo in tubi di brodo. Per provare invece la resistenza alla ebollizione ed ai vapori d'acqua sotto pressione, mi servivo di colture in agar con cui poi preparavo delle lastre, o di colture in brodo di cui poi trasportavo qualche goccia in tubi con agar e con gelatina.

Dicevo che è rimarchevole la resistenza di questo microrganismo, ed infatti: resiste per due ore all'ebollizione continua; resiste per tre quarti d'ora alla temperatura di 150° nella stufa a secco; resiste per sette minuti ai vapori sotto una pressione di tre quarti d'atmosfera, e resiste per un'ora alle soluzioni di sublimato $1\,^0/_{00}$ e di acido fenico $5\,^0/_0$. A renderne più forte la resistenza a queste ultime sostanze disinfettanti non dimentico che può fortemente aver contribuito l'essiccamento.

Un innesto sottocutaneo con un po' di coltura in agar dell'età di otto giorni fatto in una coscia di coniglio, in cui era stato precedentemente raso il pelo, lavato con acqua e sapone e disinfettato con una soluzione di sublimato al 2 per mille, ricoprendo poi la piccola ferita con collodio, produsse rossore, tumefazione, con successiva formazione di ascesso. Inciso tale ascesso, ed esaminato al microscopio il denso pus che conteneva, scorsi nel preparato un qualche bacillo con l'aspetto di quelli che avevan servito per l'innesto e nessun altro microrganismo di sorta. Fattane coltura in agar e gelatina, non si sviluppò che il puro microrganismo inoculato.

Altri innesti sottocutanei fatti in seguito in altri conigli, in cavie, in topi diedero sempre risultato negativo. Forse il potere virulento della prima coltura era più forte e scemò coll'andar del tempo; forse l'agente patogeno, che, malgrado le più rigorose cautele, potè penetrare nei tessuti in cui venne fatto l'innesto e dar ivi luogo alla formazione di un ascesso, fu sopraffatto, e quando io ne facevo le colture era già scomparso.

Il brodo di coltura di questo bacillo, filtrato ed iniettato nei diversi animali che sottoposi ad esperimento, mi si addimostrò sempre dotato di forte potere tossico. Adoperavo colture lasciate quindici o diciotto giorni in termostato a 37°, e mi servii sempre per filtrare di candele Chamberland.

Rane, conigli e topi furono gli animali che mi servirono per questi esperimenti. Alle rane e conigli feci sempre iniezioni sottocutanee; ai topi iniezioni endoperitoneali. La quantità di brodo che, filtrato, iniettavo in questi animali, variava da venticinque centigrammi a cinquanta centigrammi per le rane; da un grammo ad un grammo e mezzo per i topi, e da un grammo a cinque grammi per i conigli. Le rane morirono sempre in uno spazio di tempo fra mezz'ora e sei ore dalla iniezione, più o meno presto, a seconda della quantità di materiale iniettato, ed anche a seconda della stagione in cui si faceva l'esperimento. Di

primavera infatti si addimostrarono sempre più resistenti a queste iniezioni che non d'inverno: fatto questo del resto non difficile ad interpretarsi.

Dopo qualche minuto dall'iniezione, l'animale comincia a diventar tardo nei suoi movimenti, a stento spicca ancora qualche piccolo salto, se stimolato, e non tarda molto a diventare inerte anche ai più forti stimoli: la sua respirazione si fa frequente e man mano sempre più superficiale, finchè, nell'abbandono completo di ogni energia, cessa la vita. L'autopsia non rivela alterazioni d'importanza. Questo è quanto potei constatare osservando il modo di agire sopra le rane della sostanza tossica contenuta nel brodo di coltura.

Dei topi a cui feci queste iniezioni, alcuni sopravvissero, dopo essere stati colpiti per qualche giorno da forte diarrea, ma la maggior parte morì dopo quaranta a sessanta ore dalla iniezione, e anche in questi una forte diarrea precedette la morte.

Esito positivo ebbero pure le iniezioni di brodo-coltura nei conigli: uno morì dopo venti ore; un altro dopo dodici giorni: al primo era stata fatta una iniezione sottocutanea di cinque grammi, al secondo una iniezione sottocutanea di un grammo di brodo-coltura. Si mantennero per qualche tempo in condizioni apparentemente normali, finchè vennero quasi di botto assaliti da forti convulsioni: sdraiati a terra in preda a contrazioni toniche e cloniche colla testa fortemente tratta all'indietro e gli occhi spalancati, cessarono di vivere. Neppure qui l'autopsia rivelò alterazioni di sorta all'infuori di qualche fatto congestizio, specialmente ai polmoni ed al cervello.

Devo aggiungere che isolai questo bacillo di cui ho qui parlato, oltre che dal sangue anche dalle feci, dalle orine e dal liquido delle bolle che presentava sulla cute l'ammalato. Non mi riuscì affatto difficile isolarlo anche dalle feci per la sua forte resistenza alle alte temperature. Sottoponevo all'ebollizione per un'ora od un'ora e mezzo il tubo di brodo in cui avevo fatto la coltura, e in quel brodo, trasportato poi al termostato, non si sviluppava che il puro bacillo: lo facevano chiaramente riconoscere i caratteri suoi morfologici e biologici.

Ed ora non mi fermerò a considerare se rapporti di causa ad effetto vi possano essere fra questo bacillo ed il pemfigo foliaceo: ne mancherebbe la prova. D'altronde altri prima di me isolarono in ammalati di pemfigo dei microrganismi. E così: il Tommasoli e Sanquirico in un caso di pemfigo cronico tipico trovarono la presenza di micrococchi riuniti in colonie od in gruppi due a due, come nella blenorragia, le cui inoculazioni in animali ebbero esito negativo (1). Il dott. Feletti rinvenne nel sangue di un ammalato di pemfigo cronico, oltre allo stafilococco piogeno aureo, un altro stafilococco, che inoculato agli animali non dava luogo a suppurazione (2). Il De Micheli in un caso di pemfigo vegetante trovò nel connettivo sottocutaneo, nella milza e nei reni, dei cocchi di diversa grandezza, ora isolati, ora uniti a due, ora in catena o a gruppi che si addimostrarono innocui negli animali (3). Il dott. Marianelli in un caso di pemfigo vegetante, in cui riscontrò anche alterazioni nei gangli del simpatico, rinvenne dei cocchi nel liquido delle bolle che, inoculati nei conigli, produssero degli ascessi (4).

E più numerosi reperti di microrganismi troviamo, se dal pemfigo cronico passiamo al pemfigo acuto, che più chiara presenta la natura infeziosa, come già per primi pensarono Tortora e Cantani. Cito Riehl che rinvenne dei funghi

(1) Boll. della Soc. tra i Cult. delle Soc. Med. di Siena, anno IV, n. 4.
(2) Rivista di clinica terap. Napoli, dicembre, 1890.
(3) Giornale Italiano di malatt. ven. e della pelle, 1891.
(4) Giornale Ital. di malatt. ven., 1889.

nelle croste degli ammalati (1): Clorat che trovò presenza di micrococchi a cifra otto nel liquido delle bolle (2): Spillmann che trovò dei bacilli molto corti nel liquido delle bolle e nel sangue (3): Gibier che rinvenne dei bacilli ancora nel liquido delle bolle e nelle orine (4): Demme che nel contenuto delle bolle rinvenne tre specie di microrganismi; dei piccoli cocchi disposti a due; dei grandi cocchi isolati, e dei bacilli di μ 4 a 5 di lunghezza, con dei diplococchi nelle orine (5).

Ma, neppur per questo, è ancora a noi ben noto quale sia la vera causa del pemfigo.

Io volli fare una inoculazione sottocutanea di un po' di coltura nell'ammalato stesso da cui ritrassi il bacillo. Localmente si ebbe prurito, arrossamento e lieve turgore soltanto. Dopo due giorni però apparvero numerose bolle sulla superficie del corpo dell'ammalato che da parecchio tempo non ne presentava.

Ma ad un fatto che potrebbe essere solo accidentale, non è lecito attribuire soverchia importanza. Ed ora dei preziosi loro suggerimenti rendo grazie ai chiarissimi professori Rattone e Mibelli.

---

(1) Wiener med. Wochenschrift, 1883, n. 51.
(2) Annales de dermat. et de syph., 1881.
(3) Annales de dermat. et de syph., 1881.
(4) Annales de dermat. et de syph., 1882.
(5) Annales de dermat. et de syph., 1882.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° ottobre 1898. Vol. V-VI (Fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO

diretta dal prof A. MONTI

RICERCHE SPERIMENTALI

sul sistema nervoso degli animali tireoprivi

pel dott. **ROSARIO TRAINA**, assistente

Il sistema nervoso in prima linea, e poi gli altri organi degli animali tireoprivi sono stati oggetto di ricerche molto numerose e pazienti. È questo uno degli argomenti per cui vieppiù si sono appassionati e fisiologi e patologi e clinici, allo scopo di illustrare la funzione di questa ghiandola misteriosa, ritenuta nei tempi antichi solo come un organo di estetica, che dovesse contribuire alla rotondità e bellezza del collo, specialmente muliebre.

Indubbiamente spetta a SCHIFF il merito di aver posto in luce che la tiroidectomia totale determina la morte del cane. Questa scoverta, accennata appena in un lavoro sulla formazione dello zucchero nel fegato (1), passò del tutto inosservata, nè lo stesso SCHIFF vi diede molta importanza, specialmente perchè fatta in un tempo in cui non era in auge la chirurgia antisettica e non si potevano quindi sceverare gli effetti dell'operazione in sè stessa da quelli dell'infezione.

(1) SCHIFF. *Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber.* Würzburg, 1859.

Nè si era ritenuta come vera l'asserzione di HOFRICHTER, il quale nel 1820 riferiva che COOPER aveva visto un cane divenire cachettico in seguito all'asportazione della tiroide; minor sorte incontrarono gli esperimenti di tiroidectomia praticati nel 1840 da RAPP e LACAUCHIE.

Si riteneva pertanto che, superati i pericoli inerenti all'operazione, cioè le facili emorragie, le lesioni possibili del vago e del simpatico, nessun danno potesse venire alla salute dell'animale che si sottoponeva alla tiroidectomia completa; ed in prova di questa credenza si mettevano avanti fatti clinici e ricerche sperimentali.

Però nel 1882 REVERDIN, in una comunicazione fatta alla Società medica di Ginevra, richiamò l'attenzione dei chirurgi sul fatto che la cachessia consecutiva alla tiroidectomia totale è frequente, e venne alla conclusione che questa operazione deve praticarsi solo parzialmente. Egli chiamò il complesso fenomenico che si sviluppa in seguito all'ablazione della tiroide, *mixoedema post-operatorio*. L'anno seguente comparve una memoria dello stesso REVERDIN (1) in collaborazione con suo cugino, in cui è esposto il risultato di 5 tiroidectomie.

Quasi nello stesso tempo il KOCHER (2) dava una descrizione esatta e completa del quadro morboso consecutivo all'asportazione completa della ghiandola tiroide nell'uomo, che chiamò *cachessia strumipriva*.

Non si può lasciar sotto silenzio un lavoro di JULLIARD (3) sullo stesso argomento, apparso pure in questo tempo.

Da quest'epoca i lavori clinici si sono moltiplicati specialmente per opera di BRUNS, GRUNDLER, BAUMGÄRTNER, MIKULICZ e molti altri. Il BRUNS (4) poi venne alla brillante conclusione che, mentre la tiroidectomia totale deve completamente bandirsi, la parziale, per i suoi benefici risultati, può opportunamente essere adoperata.

Dopo queste osservazioni cliniche gli sperimentatori si diedero alacremente allo studio degli animali tiroidectomizzati. Così SCHIFF (5) rievocò le sue prime esperienze, le estese e venne, contrariamente a quanto prima aveva affermato, alla conclusione che la tiroidectomia è sempre sicuramente mortale pel cane e pel gatto.

Comparve poco tempo dopo un lavoro di WAGNER (6) una nota di COLZI (7),

---

(1) REVERDIN. Revue médicale de la Suisse Romande, 1883.

(2) KOCHER. *Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen.* Arch. f. klin. Chir., Band 29.

(3) JULLIARD. *Trente et une extirpations de goitre.* Revue de Chir., 1883.

(4) BRUNS. *Ueber die neuesten Erfahrungen auf dem Gebiete der Kropfoperationen*, 1884.

(5) SCHIFF. *Résumé d'une série d'expériences sur les effects de l'ablation des corps thyroïdes.* Revue méd. de la Suisse Romande, 1884.

(6) WAGNER. *Ueber die Folgen der Extirpation der Schilddrüse nach Versuchen an Thieren. Weitere Versuche über Extirpation der Schilddrüse nebst Bemerkungen über den Morbus Basedowii.* Wien. med. Blätter, Bd. 25.

(7) COLZI. *Sulla estirpazione della tiroide.* Lo Sperimentale, 1884.

di Sanquirico e Canalis (1), di Ughetti e Di Mattei (2), di Albertoni e Tizzoni (3), di Fuhr (4), di Rogowitsch (5), di Fano e Zanda (6), di Gley (7), i quali vennero concordemente allo stesso risultato, che cioè gli animali subiscono la stessa sorte dell'uomo quando siano privati della ghiandola tiroide.

La differenza tra i sintomi che presenta l'uomo e gli animali consiste in ciò, che nell'uomo la cachessia si sviluppa molto tempo dopo l'operazione, mentre gli animali soccombono più o meno rapidamente. L'uomo va incontro al mixoedema accompagnato al cretinismo, gli animali vanno soggetti alla tetania senza mixoedema.

Però se questo è il caso generale non mancano le eccezioni; Herzen e Fuhr videro nel cane insorgere lentamente i fenomeni; Tizzoni e Centanni (8) parlano di cani che morirono in epoca assai remota (4 anni meno 2 mesi) dalla subìta operazione e negli ultimi tempi della loro vita presentarono dei fenomeni morbosi che richiamavano alla mente quelli che seguono immediatamente alla tiroidectomia. Per contro Stokes in una ragazza operata di estirpazione totale della tiroide vide comparire fenomeni acuti e rapidamente mortali; Reverdin riscontrò fenomeni tetanici in tre dei suoi operati.

La prova più chiara che la sintomatologia può essere molto simile nell'uomo e negli animali, ci viene fornita da Horsley (9), il quale, avendo sperimentato sulle scimmie vide che i primi fenomeni compariscono poco tempo dopo l'operazione; verso il 5° giorno cominciano a manifestarsi le contrazioni fibrillari e poi gli altri sintomi, che descriveremo a suo tempo, e la morte avviene più o meno rapidamente. Però avendo avuto cura di tenere gli animali operati in una stanza riscaldata, vide che la morte era di molto ritardata, e si sviluppava il caratteristico mixoedema.

---

(1) Sanquirico e Canalis. *Sulla estirpazione del corpo tiroide.* Arch. per le scienze mediche, vol. VIII, n. 10.

(2) Ughetti e Di Mattei. *Sulla splenotiroidectomia nel cane e nel coniglio.* Arch. per le scienze mediche, vol. IX, n. 11.

(3) Albertoni e Tizzoni. *Sugli effetti della estirpazione della tiroide.* Arch. per le scienze mediche, vol. X, n. 2.

(4) Fuhr. *Die Extirpation der Schilddrüse.* Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21, 1896.

(5) Rogowitsch. *Zur Physiologie der Schilddrüse.* Centralblatt f. die med. Wissensch, 1886.

(6) Fano e Zanda. *Contributo alla fisiologia del corpo tiroide.* Arch. per le scienze mediche, vol. XIII, n. 17.

(7) Gley. *Recherches sur la fonction de la glande thyroïde.* Arch. de Phys, norm. et Pathol., 1892.

(8) Tizzoni e Centanni. *Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane.* Arch. per le scienze mediche, 1890.

(9) Horsley. *Sur la fonction de la glande thyroïde.* Comp. rend. de la Soc. de Biol., dicembre 1885.

Il gatto presenta dei sintomi intermedii tra l'uomo e gli animali.

Il porco, secondo MUNK e MOUSSU, non è risparmiato. La volpe subisce la stessa sorte, secondo gli studi di SANQUIRICO ed ORECCHIA (1).

Nè si può, dopo tutti questi esperimenti, dar molta importanza alle osservazioni di ZESAS (2), dalle cui esperienze risulta che i cani vivono perfettamente in seguito all'estirpazione della tiroide. Non molto più valore possono avere le osservazioni di PHILIPPEAUX (3) e di BARDELEBEN, il quale esperimentò sopra un solo cane, e di KAUFFMANN (4), il quale sostiene che gli animali tiroidectomizzati vivono bene, ed i disturbi osservati da molti autori si debbono, secondo lui, attribuire alla tecnica operatoria. Quest'autore, secondo SCHIFF e REVERDIN, asportava le ghiandole sottomascellari, e le figure annesse al lavoro provano evidentemente quest'asserzione di SCHIFF e REVERDIN. Infatti egli dice che per asportare i due lobi del corpo tiroide del cane bisogna fare due incisioni perpendicolari alla metà di una linea immaginaria che unisce l'angolo del mascellare inferiore all'osso ioide.

Queste incisioni non mettono allo scoverto che le ghiandole sottomascellari. La tiroide è situata più in basso, al disotto della laringe, accollata alla trachea.

JAUBER (5) poi ha affermato che questa ghiandola è molto incostante nei mammiferi, avendola egli riscontrata solo 5 volte su 15. Or bene questa asserzione è per lo meno erronea; tutti gli sperimentatori oramai son d'accordo nel dire che questa ghiandola, in condizioni normali, non manca mai.

Recentemente il MUNK (6) riprese le esperienze di dieci anni addietro per combattere la teoria che assegna alla tiroide un posto importantissimo nell'economia animale. Dalle sue esperienze risulta che più del 50 °|₀ delle scimmie e dei conigli ed il 25 °|₀ dei cani e gatti non presentarono il quadro morboso della cachessia in seguito all'asportazione totale della tiroide. Secondo lui la tiroidectomia non produce intossicazione nè acuta nè cronica, ed i sintomi morbosi presentati dagli animali frequentemente son dovuti a disturbi intestinali con cui si spiega anche il dimagrimento.

È da osservare, con tutto il rispetto per un nome sì grande, che queste esperienze non possono aver molto valore per distruggere quelle di moltissimi

(1) SANQUIRICO ed ORECCHIA. Bollettino della R. Accademia di Siena, 1897.

(2) ZESAS. *Beiträg e zur Kenntniss der Blutveränderungen bei entmilzeten Menschen und Thieren.* Arch. f. klin. Chir., Bd. 28.

(3) PHILIPPEAUX. Société de Biologie, 1884.

(4) KAUFFMANN. *Die Schilddrüsenextirpation beim Hunde und ihre Folgen.* Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 18.

(5) JAUBER. *Zur Frage nach der physiologischen Beziehung der Schilddrüse zur Milz.* Virchow's Arch., Bd. XCVI.

(6) MUNK. *Zur Lehre von der Schilddrüse.* Virchow's Arch., Bd. 150, H. 2, 1897.

altri, come si è detto, e come in seguito meglio apparirà, i quali concordemente sono venuti a risultati opposti.

Solo sarebbero risparmiati il topo, secondo SCHIFF; l'agnello, secondo le esperienze di SANQUIRICO ed ORECCHIA; i polli, secondo ALLARA (1); i piccioni, secondo EWALD (2) ed i conigli, secondo TIZZONI, UGHETTI, DI MATTEI e ALBERTONI.

Però questi risultati debbono oggi esser modificati, per lo meno per quel che riguarda i conigli, dopo gli studi di SANDSTRÖM e le recenti esperienze di GLEY e di HOFMEISTER e di VASSALE.

Sin dal 1880 il SANDSTRÖM (3) aveva richiamato l'attenzione su un fatto di anatomia normale. Egli aveva riscontrato nell'uomo e negli animali superiori la presenza, accanto alla tiroide, di due piccoli corpi di origine epiteliale e li aveva considerati, per la loro struttura analoga a quella della tiroide, come resti embrionari della tiroide stessa. A questi corpuscoli egli diede il nome di ghiandole paratiroidee.

Questa scoperta rimase dimenticata e non le si attribuì alcun valore per lungo tempo, cioè sino a quando il GLEY con numerose esperienze sui conigli ne mise in evidenza l'importanza per l'organismo.

Il GLEY (4) venne alla conclusione che la tiroidectomia totale, cioè l'asportazione della tiroide e delle paratiroidi è certamente mortale anche nel coniglio. Gli opposti risultati degli sperimentatori che precedettero il GLEY trovano la spiegazione nel fatto che essi si limitavano ad asportare solamente la tiroide, lasciando le paratiroidi.

Il GLEY considerò queste ghiandole paratiroidee, al pari di SANDSTRÖM, come resti embrionari, ed aggiunse che in seguito all'ablazione della tiroide possono ipertrofizzarsi a tal grado da compensare gli effetti deleteri della mancata funzione tiroidea.

Queste esperienze divennero subito oggetto di controversie, così il MOUSSU (5) negò la morte dei conigli in seguito alla tiroidectomia totale.

L'HOFMEISTER (6) in base ad esperienze proprie negò l'ipertrofia compensativa delle ghiandole paratiroidee in seguito all'estirpazione della tiroide, ma venne alla conclusione che nei conigli giovani la tiroidectomia totale produce la morte.

---

(1) ALLARA. *Sulla estirpazione della tiroide.* Lo Sperimentale, 1885.

(2) EWALD. Archiv. f. die ges. Physiol. 1889.

(3) SANDSTRÖM. *Ueber eine neue Drüse beim Menschen und bei verschiedenen Säugethieren.*

(4) GLEY. *Effects de la thyroïdectomie chez le lapin.* Arch. de Physiol. norm. e pathol., 1892. (Altre esperienze sono riassunte nello stesso giornale dallo stesso anno e dell'anno seguente).

(5) L. c.

(6) HOFMEISTER. *Zur Physiol. der Schilddrüse.* Fortschr. der Medicin, Bd. X, 1892.

Ricerche ulteriori di Gley in collaborazione con Nicolas (1) negano l'ipertrofia compensativa delle paratiroidi; ad analoghi risultati vennero Vassale e Generali (2).

Riguardo al numero ed alla topografia di queste ghiandole paratiroidee dobbiamo aggiungere che il Sandström ed il Gley avevano ammesso esser questi due corpiccioli situati uno a destra l'altro a sinistra un pochino più in basso ed internamente dei lobi tiroidei. Studi ulteriori di Vassale e Generali e di Konn (3) vennero a stabilire che invece di due esistono nei mammiferi quattro corpuscoli paratiroidei situati due a destra e due a sinistra, uno all'esterno l'altro all'interno dei corpi tiroidei.

Da tutto quello che si è detto risulta che anche il coniglio, al pari degli altri animali, risente gli effetti deleteri dell'asportazione della tiroide. Sparisce con ciò la differenza tra erbivori e carnivori, ammessa da alcuni autori per spiegare il diverso comportamento di queste due specie di animali di fronte all'ablazione della tiroide.

*
* *

I sintomi presentati dagli animali a cui si asporta la ghiandola tiroide misero sin dal principio gli osservatori sull'avviso che le maggiori alterazioni dovessero trovarsi a carico del sistema nervoso: non è quindi a meravigliarsi delle numerose osservazioni sul proposito.

Così Albertoni e Tizzoni (4), avendo esaminato il sistema nervoso degli animali in cui si erano presentati gravissimi sintomi morbosi a causa dell'estirpazione della tiroide, trovarono che i nervi periferici stridevano sotto il coltello.

All'esame microscopico notarono chiusura dei segmenti della guaina midollare, deformazione, distruzione di questa guaina e del cilindrasse, scissione cariocinetica dei nuclei della fibra nervosa, aumento del suo protoplasma, che andava a prendere il posto delle parti distrutte e riempire completamente la guaina di Schwann, aumento del connettivo interstiziale. Nel midollo spinale non trovarono alterazioni di sorta. Nel midollo allungato piccoli focolai emorragici di data recente, e ciò solo nei casi in cui l'animale era morto in preda ad un accesso convulsivo. Nel cervello infiltrazione di globuli bianchi nello spazio linfatico pericellulare e nelle cellule gangliari; in alcuni punti le cellule nervose, di preferenza le più piccole, erano quasi interamente distrutte e sostituite

(1) Gley et Nicolas. *Premiers resultats des recherches sur les modifications histologiques des glandules thyroïdiennes après la thyroïdectomie.* Compt. rendus de la Soc. de biologie. 1895.

(2) Vassale e Generali. *Sugli effetti della estirpazione delle ghiandole paratiroidee.* Rivista di pat. nerv. e ment. 1896.

(3) Konn. *Studien über de Schilddrüse.* Arch. f. mikrosk. Anat., 1895.

(4) Albertoni e Tizzoni. L. c.

da un accumulo di globuli bianchi. Nel cervelletto e nel ponte di Varolio nulla di anormale.

LOEWENTAL (1) si limita a dir due parole sulle alterazioni del sistema nervoso degli animali tireoprivi. Le sue osservazioni si riferiscono alla corteccia cerebrale nel centro del movimento degli arti anteriori, in cui riscontrò atrofia delle cellule piramidali e rigonfiamenti nel decorso dei prolungamenti protoplasmatici.

In seguito ROGOWITSCH (2) studiò molto a lungo il sistema nervoso degli animali morti in seguito a tiroidectomia completa. Egli notò nella corteccia cerebrale iperemia e migrazione di leucociti. Le cellule nervose presentavano rigonfiamento torbido, disintegrazione, vacuolizzazione; i loro contorni erano indistinti, i prolungamenti o invisibili o spesso rigonfi. Negli spazi pericellulari afflusso di leucociti che spesso penetravano nelle cellule, negli stadi più avanzati scomparsa delle cellule nervose. Nel midollo allungato le stesse alterazioni specialmente in corrispondenza dei nuclei del vago e del grande ipoglosso e del centro respiratorio di Mislawsqui. Nel midollo spinale predominavano i fenomeni di iperemia e di diapedesi, qualche cellula presentava rigonfiamento torbido.

Egli caratterizza queste lesioni col nome di *encefalo-mielite parenchimatosa subacuta*.

Nell'ipofisi notò esagerata formazione di sostanza colloide e negli animali che sopravvissero 15 giorni o più all'operazione, riscontrò vacuolizzazione, degenerazione colloide e scomparsa delle cellule ghiandolari a preferenza del centro del lobo anteriore.

Questo lavoro contiene qualche inesattezza ed io mi limito a rilevarne solo due.

Nella descrizione che egli fa dell'ipofisi normale del cane, dice che la sostanza nervosa di questa ghiandola consiste in tessuto connettivo del tipo della nevroglia. Nulla di più erroneo di questo, come diremo in seguito.

Un altro errore dell'autore consiste nel credere l'ipofisi organo complementare della tiroide o in altri termini che vi possa essere sostituzione tra l'una e l'altra.

Or bene, VASSALE e SACCHI, e GLEY, quantunque imperfettamente, sono riusciti a distruggere per via della base del cranio l'ipofisi ed hanno constatato l'importante funzione specifica di questa ghiandola del tutto indipendente dalla tiroide. Invece di supplirsi, hanno azione opposta; infatti l'iniezione di succo tiroideo fa diminuire la pressione sanguigna e dilata le arterie periferiche, mentre l'iniezione di succo di ipofisi determina fenomeni opposti.

---

(1) LOEWENTAL. Revue médicale de la Suisse Romande, 1887.

(2) ROGOWITSCH. *Sur les effects de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux.* Archiv. de Phys. norm. et pathol., 1888.

Nel campo clinico mentre il succo tiroideo spiega i suoi meravigliosi effetti contro il mixedema post-operatorio, il mixedema infantile o congenito ed il mixedema idiopatico degli adulti, a tal segno che scompaiono talvolta tutti i sintomi morbosi, si ha un risveglio di tutte le funzioni organiche e l'individuo si desta a nuova vita e sembra irriconoscibile alla stessa famiglia, il succo dell'ipofisi resta inattivo.

Il succo dell'ipofisi apporta dei miglioramenti nell'acromegalia, più di quello che nol faccia il succo tiroideo, come ha osservato il MENDEL, e ciò confermerebbe ine crto qual modo l'ipotesi sostenuta a preferenza da MARIE e MARINESCO, che attribuiscono l'acromegalia ad alterazioni dell'ipofisi.

Vengono contemporaneamente le osservazioni di LUPÒ (1), il quale ha notato nel midollo spinale iperemia ed emorragie nel territorio della vena che scorre lateralmente al canale centrale. Un midollo presentava la regione cervicale deformata ed atrofica; all'esame microscopico, nel corno anteriore c'era assenza di cellule nervose ed al loro posto si notava uno spazio vuoto. I prolungamenti nervosi del bulbo si presentavano frammentati e gonfi. Nel cervello predominava iperemia delle meningi, emorragie della corteccia ed atrofia, alcune volte molto accentuata, delle cellule dei nuclei. Non ha trovato mai le note dell'encefalomielite parenchimatosa subacuta ammessa da ROGOWITSCH.

MUNK (2) e DROBNICK (3) ottennero risultati negativi.

TIZZONI e CENTANNI (4) riscontrarono nell'ipofisi quasi le stesse alterazioni descritte da ROGOWITSCH. L'esame del sistema nervoso centrale, essi dicono, come riesce negativo nei cani morti poco tempo dopo l'asportazione della tiroide, così riesce negativo in quelli che sopravvissero lungamente a questa operazione. Anch'essi spezzano una lancia in favore dell'azione deformante dei sali cromici e citano le osservazioni di TRZEBINSKI (5).

Il LANGHANS non rinvenne alterazioni nei centri nervosi dei cani tiroidectomizzati; nei nervi periferici notò ispessimento delle pareti dei vasi, dilatazione degli spazi linfatici con fibre finissime e cellule vescicolari.

SCHWARZ (6) ha notato in due ipofisi di cani stiroidati le modificazioni accennate da ROGOWITSCH e null'altro.

---

(1) LUPÒ. *Contribuzione all'istologia della tiroide, tiroidectomia, alterazioni dei centri nervosi in seguito all'estirpazione totale della tiroide.* Progresso medico, 1888.

(2) MUNK. L, c,

(3) DROBNIK. *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Extirpation der Schilddrüse.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 25 1888.

(4) TIZZONI e CENTANNI. L. c.

(5) TRZEBINSKI. *Einiges über die Einwirkung der Hartungsmethoden auf die Beschaffenheit der Ganglienzellen in Rückenmark der Kaninchen und Hunde.* Virchow's Arch., Bd. 107.

(6) SCHWARZ. *Sul valore delle iniezioni di succo di tiroide nei cani tiroidectomizzati.* Lo Sperimentale, 1892 (vol. 2).

Kopp (1) ritiene che le alterazioni delle cellule gangliari osservate da Rogowitsch si ritrovino anche nei cani normali. Però conferma le alterazioni da quest'ultimo autore osservate nel cilindrasse e nelle cellule nervose. Oltre a ciò descrive come alterate le fibre delle vie piramidali, le fibre delle olive, le radici dell'acustico e le fibre della *formatio reticularis*. Dall'incrociamento delle piramidi in giù, secondo lui, le alterazioni sono limitate ai fasci piramidali.

Il Vassale (2) arriva alla conclusione che non esistono alterazioni nel sistema nervoso centrale degli animali tiroidectomizzati.

Capobianco (3) ha trovato nel midollo spinale iniezioni dei capillari sanguigni e delle vene, focolai emorragici specialmente nel territorio della vena che scorre lateralmente al canale centrale, confermando in ciò le osservazioni del Lupò. Da parte delle cellule atrofia, raggrinzamento, vacuolizzazione, scomparsa del nucleo. Le fibre nervose a preferenza dei fasci piramidali crociati mostrano atrofia e rimpiccolimento dei cilindrassi, meno frequentemente scomparsa della guaina midollare. Nel bulbo e nel ponte presso a poco gli stessi fatti. Nel cervelletto stravasi sanguigni ed atrofia delle cellule. Nel cervello sono più precoci le emorragie e l'atrofia cellulare. Nelle radici spinali rigonfiamento dei cilindrassi e certe volte scomparsa; ispessimento dell'epinervo e del perinervo.

Il Pisenti (4) ha osservato anemia grave e cavità siringomielitiche nel midollo spinale di due cani stiroidati.

Fritz de Quervain (5) trovò nel midollo spinale insignificanti alterazioni dei prolungamenti nervosi consistenti in rigonfiamenti ed alcune volte raggrinzamenti, specialmente nelle piramidi anteriori. Nel midollo allungato gli stessi fatti del midollo spinale. Negli strati profondi della corteccia cerebrale piccole emorragie, grossi spazi pericellulari, infiltrazione di leucociti nelle cellule piramidali. In corrispondenza dei nuclei d'origine del 10° e 12° paio piccoli stravasi sanguigni. Egli conchiude che il sistema nervoso degli animali morti per tetania tireopriva non mostra, coi metodi odierni di ricerca, alterazioni tipiche. I risultati che possono essere considerati come patologici, sono molto incostanti e non possono spiegarci il quadro morboso della tetania tireopriva.

---

(1) Kopp. *Veränderungen im Nervensysthem, besonders in den periph. Nerven des Hundes, nach Extirpation der Schilddrüse.* Virchow's Arch., 1892.

(2) Vassale. *Ulteriori esperienze intorno alla ghiandola tiroide.* Rivista sperim. di freniatria, 1892.

(3) Capobianco. *Sulle fine alterazioni dei centri nervosi e delle radici spinali, seguite alla tiroidectomia.* Riforma medica, 1892.

(4) Pisenti. *Lavori dell'Istituto anatomo-patologico dell'Università di Perugia.* 1893.

(5) Fritz de Quervain. *Ueber die Veränderungen des Centralnervensystems bei experimentellen Kachexia thyreopriva der Thiere.* Virchow's Arch., Band. 133, 1893.

Haskovec (1) ha rinvenuto nel cervello degli animali tireoprivi solamente diapedesi di globuli rossi.

Masetti (2) ha descritto degenerazione primaria dei fasci piramidali incrociati, dei cordoni posteriori e del fascio di Goll.

Da questa rapida rassegna delle osservazioni sul sistema nervoso degli animali tiroidectomizzati chiaro appare che non mancano affatto le osservazioni sull'argomento, anzi vi è eccesso; e ciò non di meno si resta meravigliati che sino al presente sono stati trascurati i principali e più recenti metodi di tecnica e che nulla havvi di certo e ben definito.

I reperti di qualche autore sono infirmati da altri, di guisa che si resta in dubbio a chi accordare la preferenza. Oltre a ciò, leggendo i lavori in esteso, ben si vede l'insufficienza della tecnica adoperata ed è a lamentar sempre il fatto che gli autori si sono limitati a studiare l'una o l'altra parte del sistema nervoso e con esclusivismo di metodi.

Portare l'osservazione su tutte le parti del sistema nervoso centrale, applicandovi tutti i principali e nuovi metodi perfezionati di tecnica e fare una sintesi, ecco lo scopo del lavoro che a me parve di grande importanza.

***

Per le mie osservazioni mi sono servito a preferenza di cani, che sopportano l'operazione molto meglio, mentre i conigli muoiono rapidamente.

Ho voluto considerare in modo speciale il comportamento degli animali giovani e degli adulti, dei maschi e delle femmine, delle gravide e delle puerpere. Ho avuto l'agio di notare che gli animali giovani, in pari condizioni, resistono meno degli adulti; le gravide e le puerpere muoiono più tardi.

Nè mi sono accontentato di un piccol numero di soggetti, ma ho esteso le mie ricerche su molti, per esser sicuro che i risultati potessero avere un valore generale. Infatti non è raro il caso che un animale da esperimento abbia apparentemente tutti i caratteri di sanità, mentre può albergare in lui una malattia che può alterarne i tessuti in modo da trarre in errore. Ma esperimentando su molti animali si ha la certezza di evitare questo grave inconveniente, quando tutti i risultati sono conformi o con qualche piccola variante.

Tutti gli animali da me operati di tiroidectomia se ne morirono in un periodo di tempo variabile dai 7 a' 17 giorni, solo due si scostarono alquanto da questa norma, per cui credo utile dirne qualche cosa più diffusamente.

Si trattava di una cagna in avanzata gestazione; praticai la tiroidectomia

(1) Haskovec. *Notes sur l'examen microscopique des organes de trois lapins morts de cachexie thyreoprive.* Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1895.

(2) Masetti. *Le alterazioni del midollo spinale nei cani tiroidectomizzati.* Rivista sperimentale di freniatria, 1896.

totale, con taglio unico mediano, riscontrando la tiroide composta di due lobi principali e di due accessori. Nel primo tempo dopo l'operazione la cagna stava bene, però due giorni dopo si cominciò a notare un leggero grado di edema al collo, che si diffondeva sino alla bocca, e qualche rara contrazione fibrillare; così durò sino al 9^0 giorno dall'operazione, epoca in cui si sgravò di 5 canini. Dopo il parto la cagna cominciò a migliorare, però i canini uno dopo l'altro se ne morirono e l'ultimo visse 18 giorni.

Relativamente a quest'ultima bestia è a notare che raggiunse un piccolissimo accrescimento, tanto che nella sua vita di 18 giorni aumentò di peso 25 grammi. Alla sezione si riscontrò macroscopicamente l'encefalo più grosso del normale ed un po' edematoso, l'esame microscopico fece rilevare le stesse alterazioni degli altri animali, che saranno descritte più sotto, salvo le particolarità inerenti alla sua età.

Dopo un mese dalla praticata operazione la cagna stava bene; al luogo del taglio non si vedeva altro che una piccola cicatrice lineare; insomma sembrava che non avesse sofferto alcun trauma, di guisa che a me venne il sospetto di aver potuto lasciare in sito qualche residuo di tiroide. Infatti tornai ad aprire la cicatrice e riscontrai quasi tre quarti della tiroide destra; l'asportai. Dopo 8 giorni la cagna se ne morì.

Un altro cane, operato pure di tiroidectomia, presentò sintomi allarmanti per 6 giorni, poi cominciò a migliorare e dopo un mese stava già bene. Edotto dal primo caso, tornai ad aprire e trovai al posto della tiroide sinistra un piccolo frammento, che asportai, e dopo 11 giorni l'animale se ne morì.

Questi due fatti stanno a confermare, per conto mio, l'opinione universalmente ammessa che per la perfetta salute dell'individuo non è necessaria tutta la ghiandola tiroide, ma basta una piccola parte di essa.

Io non starò qui a descriver minutamente tutti i sintomi presentati dagli animali operati, essendo stato questo argomento molto studiato ed assai largamente illustrato dagli osservatori che mi hanno preceduto; anche clinicamente il KOCHER (1) ne ha dato una splendida descrizione.

Mi limito solo a dire che in tutti gli animali le ferite guarirono per prima intenzione, e presentarono presso a poco lo stesso quadro fenomenico, con poche varianti sia in durata che in intensità. Per due o tre giorni stavano bene, poi cominciavano a presentare qualche contrazione fibrillare agli arti, che a poco a poco divenivano frequenti ed estese a tutto il corpo. Verso il sesto giorno entravano in campo le convulsioni tonico-cloniche, epilettiformi, con emissione di bava alcune volte sanguinolenta. Negli intervalli, obbligando l'animale a camminare, si notava andatura barcollante, paretico-spastica. Rifiuto di cibo, aspetto ebetico,

(1) KOCHER. L. c.

fisonomia senza espressione. La morte in generale, quando non era provocata, avveniva in un accesso convulsivo.

L'esame delle urine, ripetuto parecchie volte, non diede mai come risultato la presenza di elementi anormali, contrariamente all'osservazione di qualche autore, che vi ha riscontrato albumina, ed all'esame microscopico cilindri renali, sintoma ben evidente di nefrite.

L'esame delle tiroidi asportate diede sempre reperto normale, come pure al sito della tiroide notai che questa ghiandola era stata sempre completamente asportata e non c'era traccia di tiroidi accessorie.

Da tutti gli animali appena morti, od uccisi quando tutto faceva prevedere prossima la loro fine, estraeva con ogni cura l'encefalo, il midollo spinale, i gangli intervertebrali, il ganglio simpatico superiore del collo, il ganglio del vago e l'ipofisi, che conservavo in sublimato sodico di Heidenhain, alcool comune, liquido di Müller, liquido di Golgi, liquido di Cox.

Ho appunto voluto adoperare, come ho fatto altre volte, tutti questi liquidi per esser sicuro dei risultati ottenuti, di modo che non potevo poi attribuire le alterazioni che avessi riscontrato, al liquido fissatore o a difetto di tecnica.

Mi sono sempre più convinto che il sublimato ha dei pregi incontestabili sull'alcool, come del resto è dello stesso avviso la maggioranza degli istologi.

Il metodo semi-lento di Golgi, secondo me, è da preferirsi agli altri, quantunque qualcuno voglia condannarlo all'ostracismo e lo incolpi di dar luogo a dei prodotti artificiali. Per conto mio sostengo anche qui, come ho detto altra volta, che la fissazione in bicromato e la colorazione argentea, lungi dal provocare dei prodotti artificiali, ci dà delle eleganti, anzi certe volte sorprendenti immagini delle alterazioni prodotte in vita. Per giudicare spassionatamente si debbono fare dei preparati di paragone con pezzi presi da animali perfettamente sani.

Cervello. — Le alterazioni riscontrate nel cervello col metodo di Golgi si riferiscono di prevalenza ai prolungamenti cilindrassili; non voglio con ciò del tutto escludere i prolungamenti protoplasmatici, che si mostrano alterati in grado minimo. Prevalentemente nella zona rolandica, e in linea secondaria nell'insula e nel corno d'Ammone, molte cellule presentano nel decorso del prolungamento nervoso numerose granulazioni. In altri termini gli axoni sono colpiti dal noto processo di atrofia varicosa, cioè invece di essere lisci ed uniformi vi sono intercalati dei rigonfiamenti il più delle volte rotondeggianti od ovali, qualche volta fusati. Questi rigonfiamenti si mostrano interamente colorati in nero dal sale d'argento e non lasciano mai intravedere, neanche per trasparenza, dei punti interni meno colorati. I dentriti di queste cellule si mostrano il più delle volte normali e solo qualcuno è colpito nelle più fine diramazioni da atrofia varicosa. In questo caso le spine sono ordinariamente scomparse.

Queste lesioni non interessano uno strato più che un altro; in fatti si trovano

tanto nello strato molecolare, quanto in quello delle cellule polimorfe, però mostrano speciale predilezione per le grandi e piccole cellule piramidali.

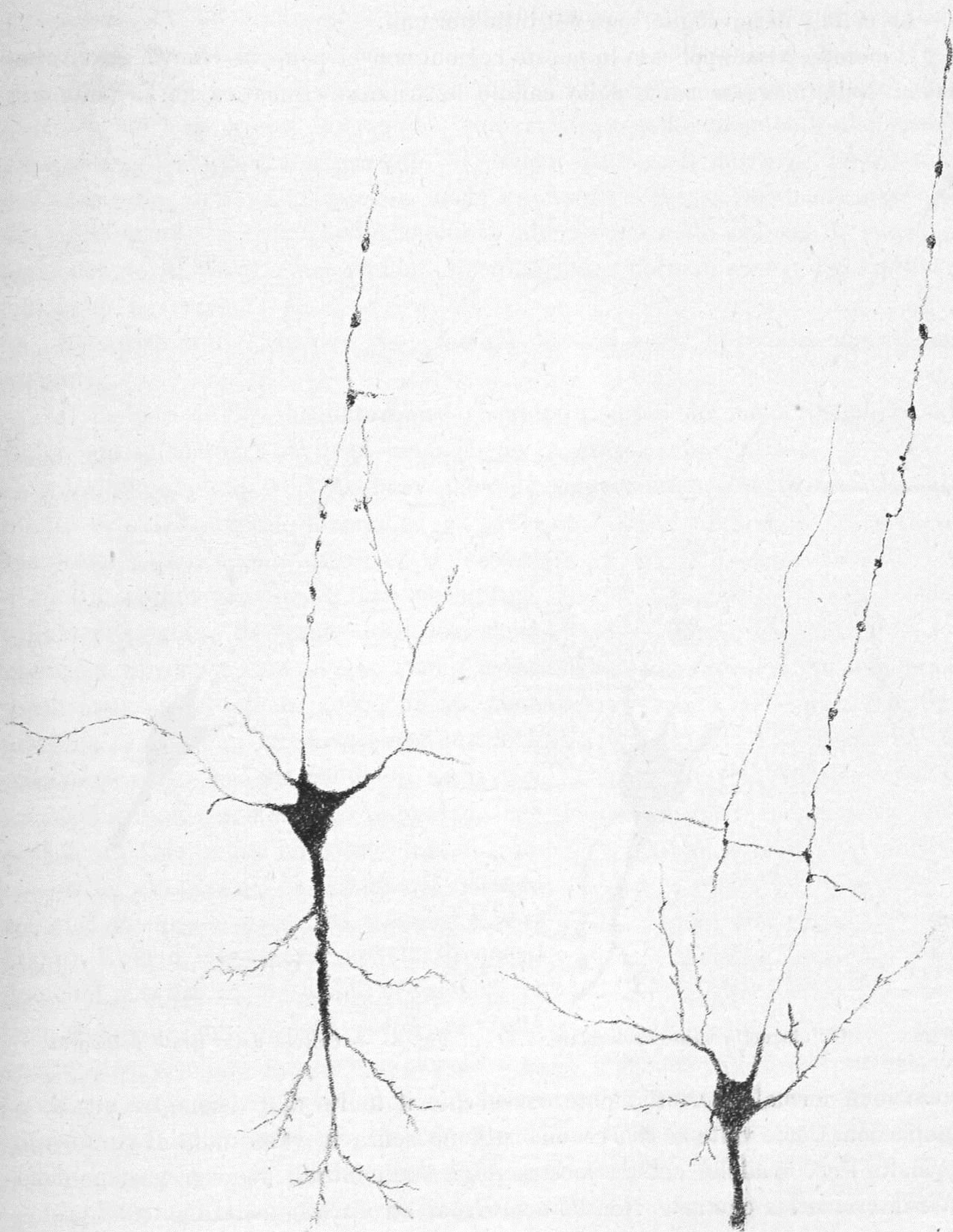


Fig. 1. — Cellula piramidale della zona motrice. Fig. 2. — Grande cellula piramidale dei lobi posteriori.

Nè queste alterazioni possono attribuirsi al liquido fissatore, poichè non tutte le cellule sono alterate, anzi alcune sono perfettamente normali ed i preparati di

confronto non hanno per nulla un aspetto simile a quelli degli animali tiroidectomizzati.

Le cellule di nevroglia sono del tutto normali.

Il metodo Nissl applicato in queste regioni non ci pone in rilievo gravi alterazioni. Nella maggior parte delle cellule la sostanza cromatica ha l'aspetto e la

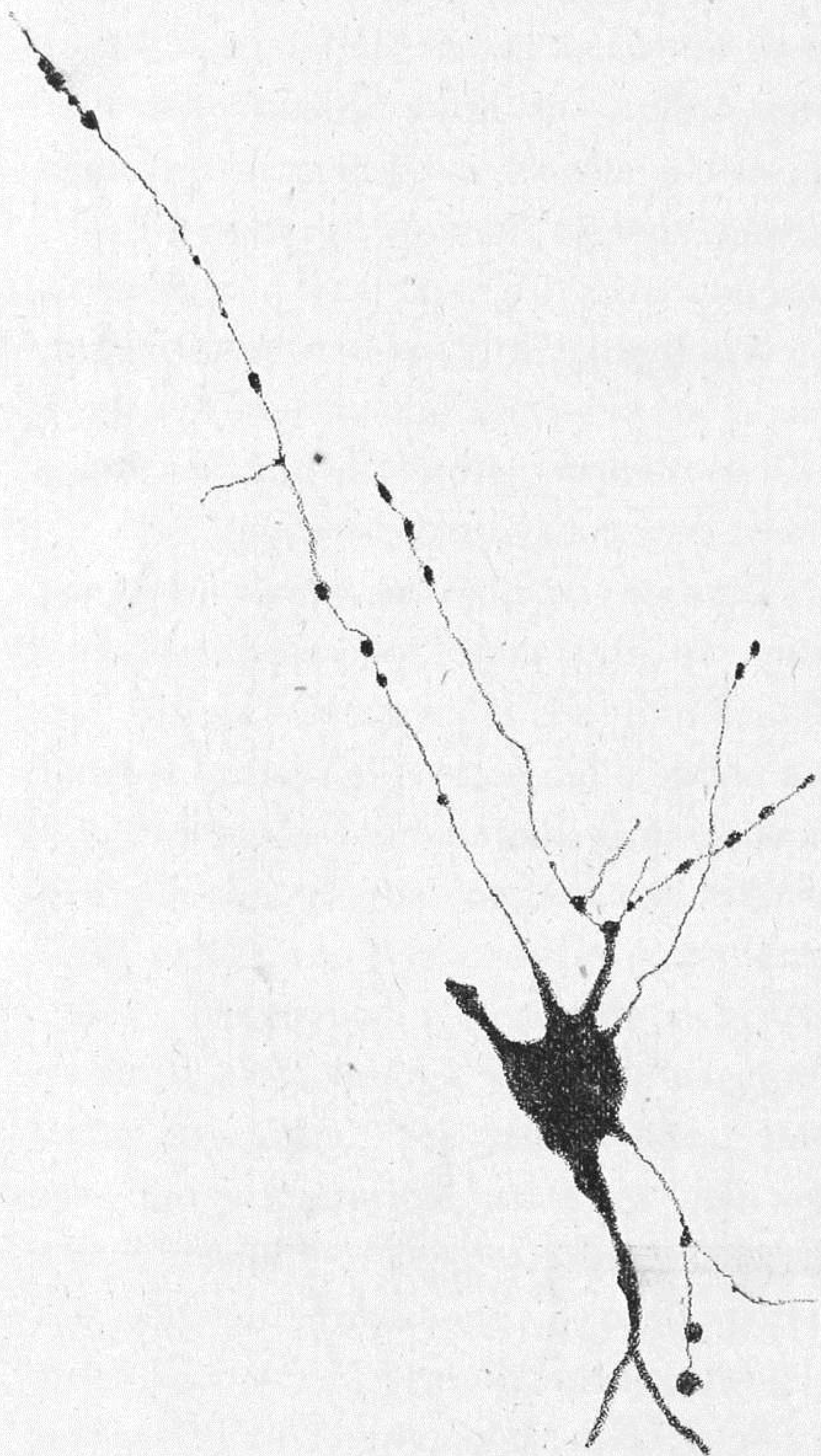


Fig. 3. — Cellula dello strato molecolare.

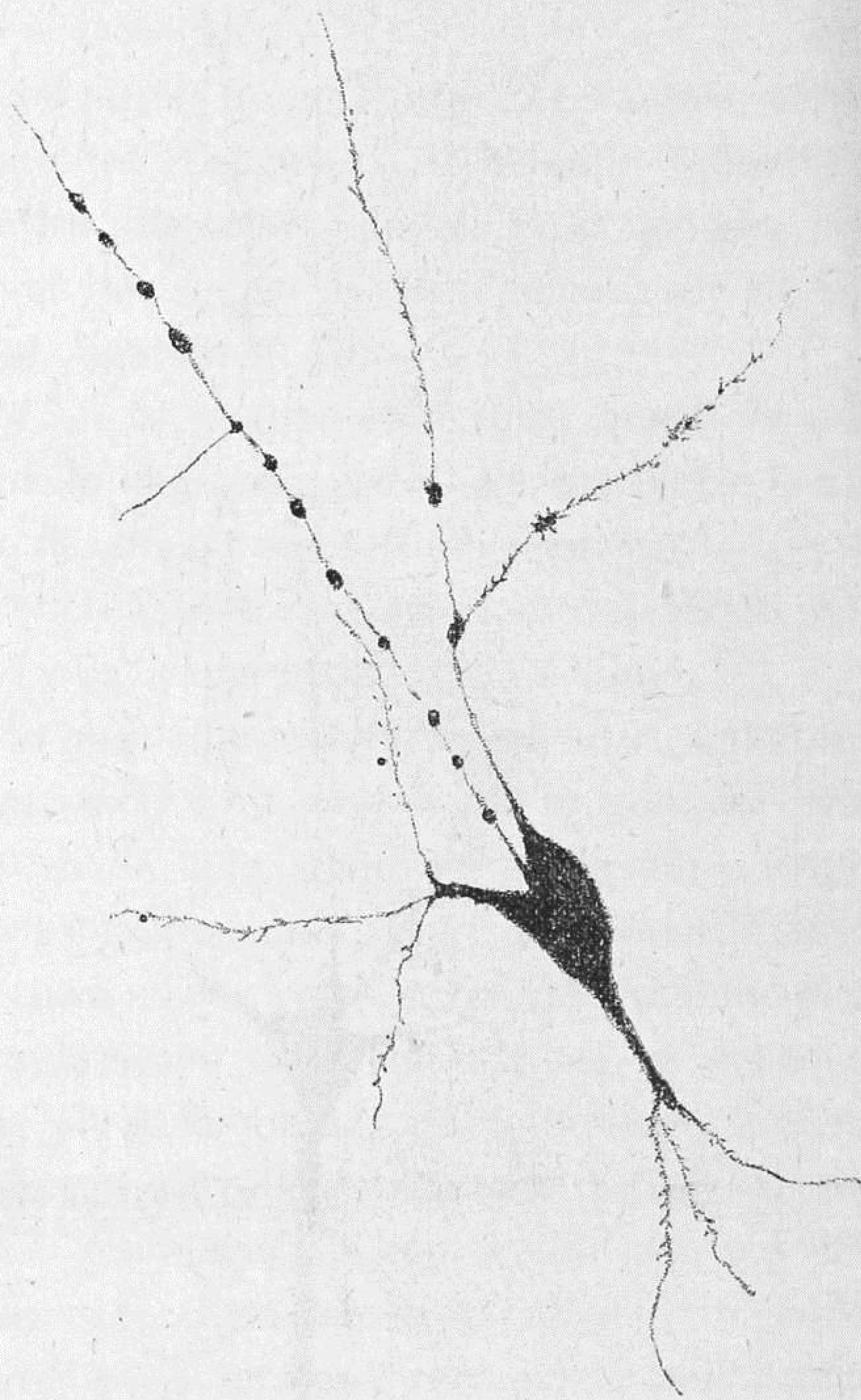


Fig. 4. — Cellula dello strato polimorfo.

disposizione normale, perfettamente conservato il limite di divisione tra nucleo e protoplasma. Certe volte si scorre una sezione senza trovare nulla di veramente anormale. Però qualche cellula mostra degli stadi iniziali di disgregazione della sostanza cromatica centrale. Non ho notato mai atrofia, raggrinzamento del protoplasma e formazione di vacuoli, nè infiltrazione di leucociti nell' interno della cellula, nè ingrandimento degli spazi perilinfatici, di cui ho visto un bellissimo esempio nelle cellule nervose degli animali a cui si estirpa il pancreas inducendo il diabete sperimentale. Non arrivo a comprendere la grande differenza che esiste tra i miei reperti e quelli di alcuni osservatori che mi hanno preceduto, quan-

tunque, giova notarlo, quest'ultimi non si siano serviti dei delicati metodi di ricerca di cui io mi sono avvalso.

L'ematossilina progressiva di Delafield non mi ha fatto rilevare in queste regioni alterazioni degne di nota.

Cervelletto. — Pare che il cervelletto si mantenga quasi estraneo a questo processo morboso, come del resto è stato mostrato sufficientemente che prenda poca parte alle alterazioni prodotte in diversi altri stati morbosi. La reazione nera insistentemente applicata, in modo da ottenere dei preparati oltremodo nitidi ed eleganti, non ha messo in rilievo alterazioni nelle cellule di Purkinje, nelle cellule di Golgi e nei granuli. Perfettamente normali sono i diversi tipi di cellule di nevroglia.

Lo stesso si può ripetere per i metodi di Nissl e per la colorazione all'ematossilina.

Il metodo di Cox ha dato quasi gli stessi risultati del metodo semi-lento di Golgi, ma in maniera di gran lunga meno elegante.

Midollo spinale. — Il midollo spinale è leggermente compromesso. Ho fatto molte sezioni a diversa altezza ed a preferenza nei rigonfiamenti cervicale e dorsale e mi son potuto convincere che pochissime cellule presentano le stesse alterazioni della corteccia cerebrale, ma in uno stadio molto meno avanzato. Nulla di anormale da parte dei vasi sanguigni, se si eccettui qualche piccolo stravaso, e delle cellule di nevroglia.

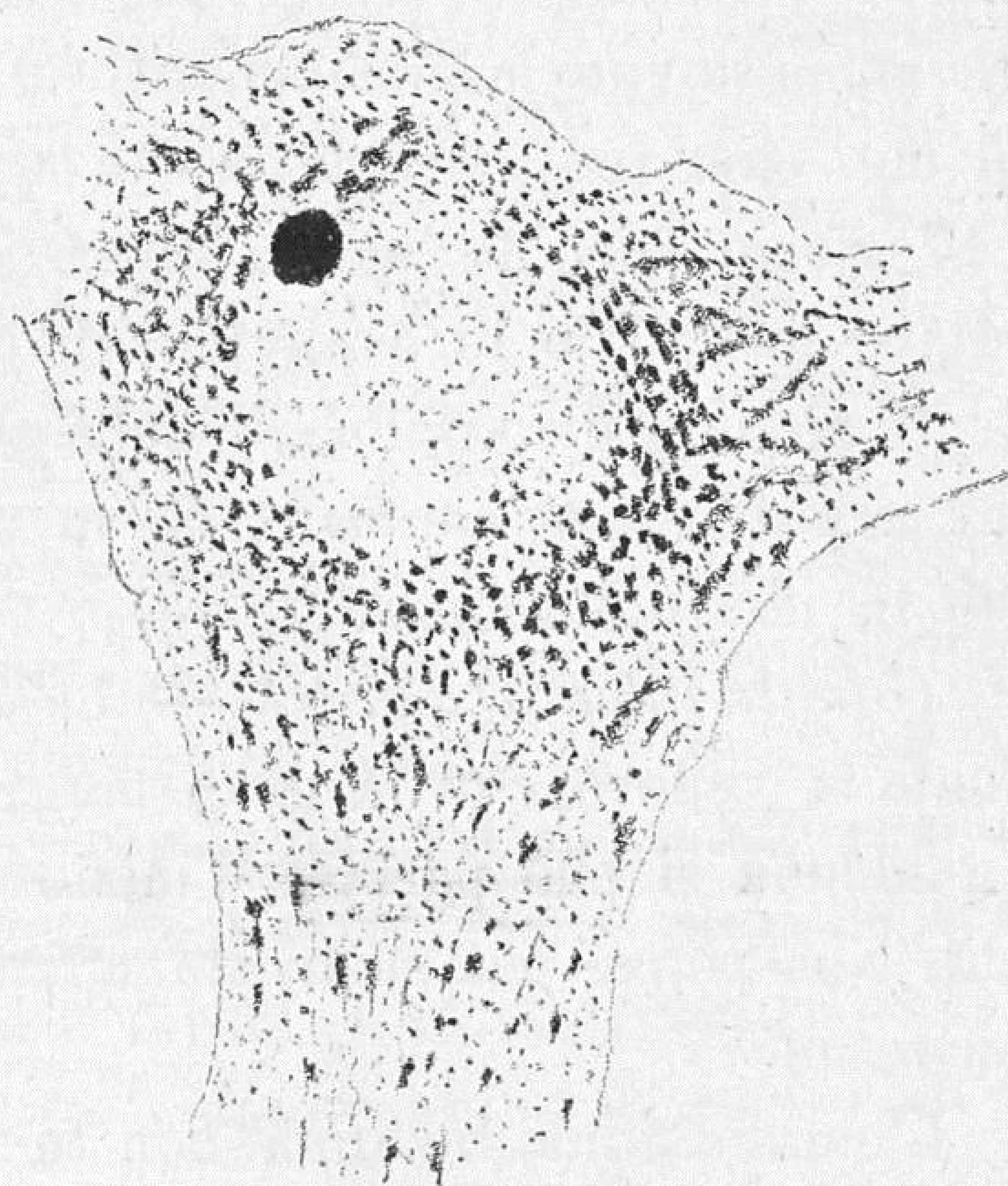


Fig. 5. — Cellula del midollo spinale. (corna anteriori, regione dorsale).

Nella lunga schiera di animali da me sacrificati, solo in due ho potuto trovar traccia delle alterazioni descritte nel midollo spinale, come si è detto, da Vassale, Capobianco, Kopp e Masetti. Il midollo di questi due cani indurito in bicromato presentava in corrispondenza dei cordoni posteriori nella porzione cervicale e dorsale due piccole aree circolari, della grandezza di una capocchia di spillo, di un colorito più chiaro, cioè meno intenso delle parti circostanti. Questi reperti dunque son lungi dall'essere frequenti.

Il Vassale (1) ha studiato il midollo spinale dei cani operati di asportazione delle paratiroidi ed ha trovato, in sei sopra sette midolli, degenerazione dei fasci piramidali incrociati e dei cordoni posteriori. Riesce oscura la spiegazione della

(1) Vassale e Donaggio. *Le alterazioni del midollo spinale nei cani operati di estirpazione delle ghiandole paratiroidee.* Rivista sperimentale di freniatria, 1896.

frequenza di queste alterazioni confrontate con quelle dei cani tiroidectomizzati. Eppure i sintomi presentati dagli animali operati nei due modi diversi hanno moltissima analogia, anzi sono quasi identici per parte del sistema nervoso.

I metodi di Marchi e di Weigert-Pal, anche con le modificazioni suggerite dal VASSALE (2), applicati insistentemente hanno dato reperto negativo anche nei due midolli che macroscopicamente presentavano, come si è detto, quelle aree più chiare. È quindi da escludersi che possa trattarsi di degenerazioni secondarie. Le sezioni di questi due midolli coloriti con i carmini hanno messo in rilievo debolissime alterazioni delle fibre nervose, consistenti in qualche rigonfiamento del cilindrasse senza notevoli alterazioni della guaina mielinica.

Non ho mai constatato formazioni di cavità siringomielitiche, come vorrebbe il PISENTI, il quale riferisce di aver trovato queste alterazioni in due cani, di cui uno fu ucciso 9 mesi, l'altro morì spontaneamente 14 mesi dopo l'operazione. Questo fatto si potrebbe semplicemente spiegare ammettendo che nei miei animali, per la morte repentinamente avvenuta, non ci fu il tempo di formarsi queste alterazioni. D'altra parte si deve convenire che il PISENTI fu ben fortunato di veder sopravvivere due cani così lungo tempo. Io credo che quest'autore abbia dovuto esperimentare su moltissimi animali se debbo fare il confronto con me che, tra 10 cani e 2 conigli, non ne vidi sopravvivere nessuno più di 17 giorni dopo la subìta operazione. Con ciò io non voglio menomamente mettere in dubbio le asserzioni di questo osservatore.

Il metodo di Nissl fa vedere solo qualche rara cellula con cromatolisi leggera, a preferenza centrale, ed in una v'ha spostamento del nucleolo, come si vede in una delle figure.

Gangli intervertebrali. — La colorazione con la tionina applicata ai gangli spinali fa vedere che la gran maggioranza delle cellule è normale. Solamente in qualcuna si può parlare d'inizio di distruzione della sostanza cromatica centrale. Non potrei con sicurezza affermare su qual tipo cellulare prevalgano questa alterazioni.

L'ematossilina Delafield non mi ha permesso notare alterazioni degne di essere descritte.

Ipofisi. — Le alterazioni più notevoli sono senza dubbio a carico dell'ipofisi. In quest'organo possiamo distinguere due specie di cellule tra loro diverse solo per riguardo alla grandezza; si possono per la struttura paragonare alle cellule dei gangli spinali, solamente che invece di esser più o meno circolari, sono decisamente ovalari. Nelle grandi cellule della ghiandola pituitaria si rinviene con una certa frequenza distruzione quasi completa di alcune regioni della sostanza cromatica e consecutivo riassorbimento, con formazione di vacuoli, cioè di spazi

(2) VASSALE. *Sulla differenza anatomo-patologica fra degenerazioni sistematiche primarie e secondarie del midollo spinale.* Rivista sperimentale di freniatria, 1896.

completamente scolorati, ma senza raggrinzamento, nè aumento dello spazio linfatico pericellulare. Altre cellule presentano la sostanza cromatica ridotta in minutissimi granuli sparsi senza alcun ordine. In altre infine non v'ha più una

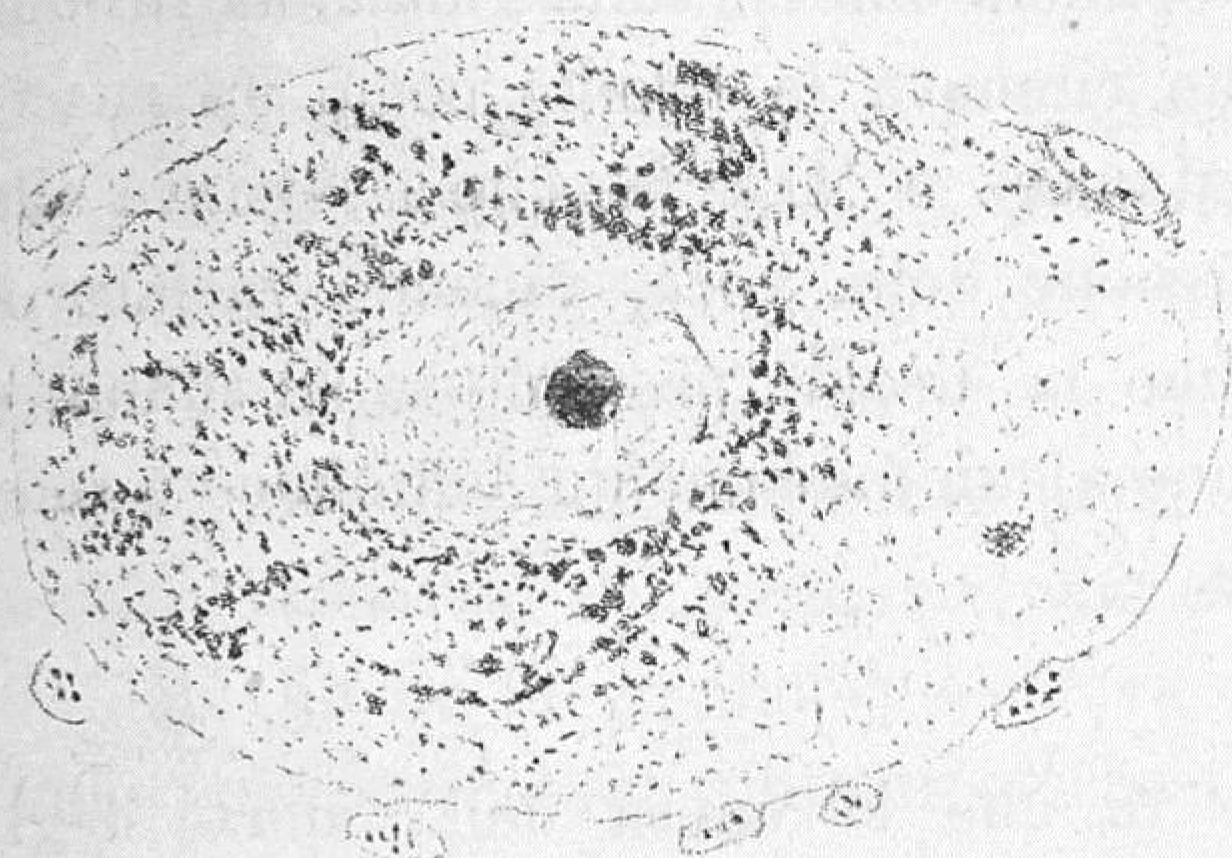


Fig. 6. — Grande cellula dell'ipofisi - Tionina.

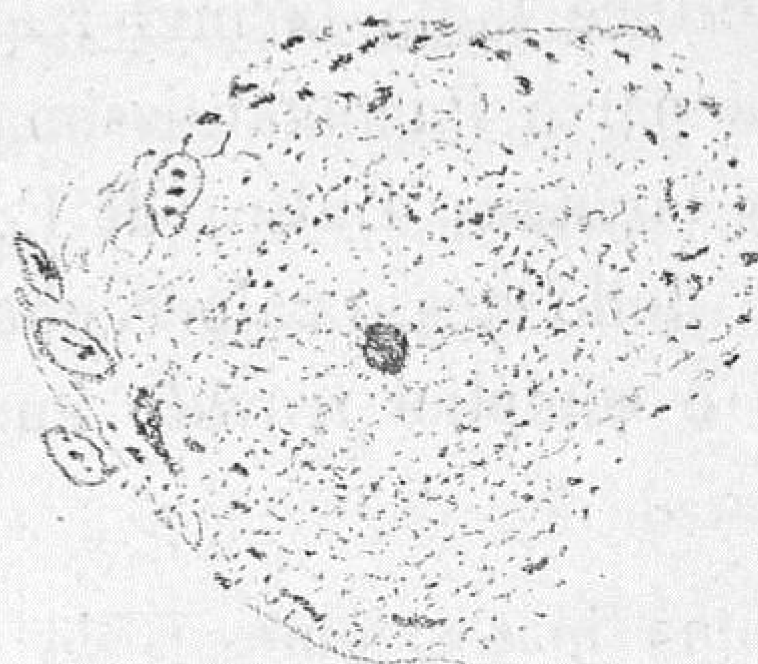


Fig. 7. — Piccola cellula dell'ipofisi - Tionina.

linea di demarcazione tra nucleo e protoplasma, il nucleolo è non di rado spostato verso la periferia.

Le ricerche di Rogowitsch tendono e stabilir nettamente che l'estirpazione della tiroide è seguita da ipertrofia compensativa dell'ipofisi. Or bene, io ho ucciso diversi cani normali da cui ho estratto la ghiandola pituitaria per confrontarla con quella degli animali strumiprivi, non ho mai riscontrato ipertrofica la ipofisi in questi ultimi animali. Nego perciò qualunque ipertrofia compensativa dell'ipofisi stessa.

Vago. — Riguardo al ganglio del vago, debbo notare che vi si possono distinguere due tipi principali di cellule. Le une più piccole con grosso nucleo e con la sostanza cromatica disposta a granuli piccoli, stipati gli uni contro gli altri e formanti delle zolle o strisce concentriche, come tanti cerchi molto regolari intorno al nucleo. Le zolle che stanno in prossimità del nucleo sono separate tra loro da spazi piccoli, mentre questo spazio cresce a misura che si porta la osservazione alla periferia della cellula. Queste cellule assumono perciò un colorito più intenso.

Le altre più grosse, in numero minore delle prime, con nucleo più piccolo e nucleolo un pochino più grande, mostrano la sostanza cromatica sparsa nel corpo cellulare, cioè si trova disposta in piccoli ammassi lineari separati tra loro da spazi più estesi.

Premessa questa breve descrizione, passo subito a dire che nel ganglio del vago degli animali tiroidectomizzati non esistono alterazioni apprezzabili. Lo stesso debbo ripetere pel ganglio simpatico cervicale superiore.

Dopo questa rapida esposizione dei reperti istologici, cerchiamo di spiegare, se è possibile, la causa della morte degli animali a cui si asporta tutta la ghiandola tiroide.

Stabilito il concetto fondamentale che la maggior parte degli animali muoiono in seguito all'asportazione totale della tiroide, cerchiamo, per quanto è possibile con le nostre attuali conoscenze, indagarne la causa.

Non discuteremo qui tutte le antiche opinioni emesse sulla ghiandola tiroide, quali, ad esempio, quella del Laschka, che riteneva la tiroide come un cuscinetto protettore della laringe; quella di Merkel e Martyn, che assegnava alla tiroide una parte importantissima nell'emissione della voce, facendo variare il lume della laringe; l'altra di Forneris, che la tiroide presiedesse al sonno, e molte altre dello stesso valore, che non hanno alcun fondamento anatomico e sono delle pure e semplici trovate immaginarie.

*
* *

La prima ipotesi emessa da Reverdin fu che la causa della morte degli animali tiroidectomizzati si deve attribuire ad alterazioni del gran simpatico, in altri termini la tiroide rappresenterebbe, per questo autore, un centro d'innervazione vasomotrice del simpatico. Della stessa opinione è Rapin, il quale descrive i disturbi simpatici dovuti all'azione locale inibitoria dell'acido fenico sul simpatico.

Laskowski pensa a disturbi riflessi, specialmente vasomotori per estesa lesione dei filetti del simpatico che si distribuiscono alla tiroide, mentre De Cérenville crede si tratti di nevrite del simpatico.

L'Allara, avendo veduto che i polli non presentano alcun sintoma morboso in seguito all'asportazione della tiroide, venne alla conclusione che i fenomeni morbosi riscontrati nei cani dipendano dalla particolare disposizione che ha in essi la tiroide, e ciò probabilmente dalla lesione o legatura di gran numero di filetti del simpatico.

Arthaud e Magon (1) attribuiscono la morte a lesioni del vago cioè ad una nevrite provocata da stiramenti e da contatto con sostanze irritanti.

Munck e Drobnick negano alla tiroide qualunque funzione specifica ed ammettono che gli effetti letali al seguito della tiroidectomia si debbono attribuire a lesioni ed irritazione dei nervi a causa del processo infiammatorio che consegue all'operazione ed alla cicatrice, ed ascrivono questi fenomeni morbosi alla categoria dei fenomeni riflessi.

Nel campo clinico come prova che la tiroide fosse sprovveduta di una funzione specifica, si citavano una lunga serie di operazioni di tiroidectomia completa praticate nell' uomo per opera specialmente di Vogel, Chelius, Dessault, Porta, Bottini ed altri senza aver visto insorgere la cachessia post-operatoria.

Però Schiff aveva dimostrato che il mettere allo scoverto la ghiandola tiroide, il taglio dei nervi che vi arrivano, non determinano accidenti mortali. Ma

(1) Soc. de biol. 1891.

v'ha di più; lo stesso SCHIFF aveva provato che se si asportano i due lobi del corpo tiroide non in una sola seduta, ma in due tempi, purchè l' intervallo tra l'una e l'altra operazione sia sufficiente — in media un mese — l'animale non muore.

Un punto culminante è il seguente: Non è necessario un lobo intero per la conservazione dell'animale, nè deve esser collocato al suo posto normale. Infatti SCHIFF vide che, avendo introdotto nel cavo peritoneale di un cane stiroidato un lobo tiroideo di un cane normale, dopo qualche tempo questo lobo aveva contratto delle aderenze assai numerose col peritoneo e poi era stato riassorbito lasciando sul posto un opacamento.

Ma finchè la ghiandola esisteva nel punto in cui era stata innestata, l'animale non presentava sintomi morbosi, i quali si sviluppavano subito dopo questa scomparsa.

Da queste esperienze egli venne alla conclusione che la tiroide ha una parte importante nell'economia animale.

Il COLZI subito dopo venne a confermare quanto SCHIFF aveva espresso. Egli dice che avendo estirpato nei cani un solo lobo tiroideo non notò fenomeni morbosi di sorta. Avendone asportato un lobo e mezzo, in qualche caso non si presentò alcun fenomeno, in altri sintomi passeggeri. Quando praticò l'ablazione totale, osservò sempre la morte dell'animale in preda al solito corteo fenomenico.

Seguono le esperienze di SANQUIRICO e CANALIS, i quali provarono che avendo asportato contemporaneamente i due lobi tiroidei con tutte le possibili cautele antisettiche in modo da avere una guarigione per *primam*, videro sempre gli animali soccombere. Mentre videro sopravvivere due animali a cui avevano asportato un lobo e i due terzi inferiori dell'altro.

UGHETTI e DI MATTEI in base alle loro esperienze vennero alla conclusione che la tiroide ha un ufficio importantissimo. Ad analoghi risultati conducono le esperienze di ALBERTONI e TIZZONI, SANQUIRICO ed ORECCHIA. Le più convincenti sono le esperienze di FUHR, di HERZEN e di FANO e ZANDA.

FUHR ha dimostrato che qualunque lesione dei nervi della regione tiroidea, per quanto estesa e complicata, non determina mai il quadro tipico della cachessia tireo-priva.

HERZEN ha irritato i muscoli, i vasi, i nervi ricorrenti, il vago simpatico, li ha legati, li ha tagliati senza veder mai comparire in scena i noti accidenti.

FANO e ZANDA hanno compreso i due lobi nella tiroide tra due legature in modo da eliminarne la funzione. La ferita guarì per prima intenzione. Hanno reso ectopici i due lobi tiroidei, ma lasciandoli in connessione coi nervi ed i vasi propri; ne hanno asportato uno, rendendo l' altro ectopico; hanno prodotto delle suppurazioni artificiali mettendo al di sotto dei due lobi un cusci-

netto imbevuto di trementina e con tutto ciò non hanno visto insorgere la cachessia.

Eiselberg (1) ha ripreso in parte le esperienze di Schiff. Egli estirpò ai gatti un lobo della tiroide e lo trapiantò tra l'aponeurosi addominale ed il peritoneo.

Quando egli si persuase che l'innesto fosse riuscito, estirpò l'altro lobo rimasto al posto. Dopo quattro mesi dall'innesto estirpò il lobo trapiantato, che era ben conservato e vascolarizzato. Il giorno dopo, il gatto era preso da convulsioni e se ne moriva nello spazio di pochi giorni.

Se dal campo sperimentale noi passiamo al campo clinico, vediamo che qualunque operazione si pratichi al collo non produce mai la cachessia strumipriva.

L'antica opinione di coloro che sostenevano che all'uomo si possa asportare impunemente tutta la ghiandola tiroide, trova la sua spiegazione nel fatto che questi autori perdevano di vista ben presto i loro operati e non potevano apprezzarne le conseguenze, dal momento che nell'uomo, come si è detto, i sintomi morbosi si sviluppano tardivamente. Che dire del D'Antona che cita una sua operata di estirpazione completa della tiroide la quale dopo due mesi non presentava nulla di anormale? Questo periodo di osservazione è veramente troppo corto.

Visto che le lesioni del collo non bastano a spiegarci la causa della cachessia dobbiamo volgere altrove la nostra investigazioue.

Il Kocher ed il Baumgärten attribuiscono gli effetti letali della tiroidectomia alla deficienza di ossigeno inspirato a causa di un restringimento delle corde vocali per lesione dei ricorrenti, e di atrofia e rammollimento della trachea. A quest'opinione si accosta anche Pietrzikowski, che ebbe l'agio di esaminare gli operati di Gussenbauer.

Il Kocher stesso avrebbe trovato diminuzione dei globuli rossi nel sangue degli individui privati della tiroide. E questa diminuzione l'attribuisce da una parte all'influenza diretta della tiroide sulla composizione del sangue, dall'altra a stenosi tracheale, come si è detto. E riguardo alla funzione tiroidea egli crede sia ematopoietica, ma non come la milza ed il midollo delle ossa, di guisa che non può aversi sostituzione di questa ghiandola con altri organi. Un'altra funzione che il Kocher attribuisce alla tiroide, è quella di regolare il circolo cerebrale.

Reverdin avrebbe trovato nell'uomo delle alterazioni nella composizione del sangue.

Zesas e Credé ammettono una funzione ematopoietica della tiroide simile

(1) Eiselberg. Soc. impériale royale des méd. de Wien, 1891.

a quella della milza. Il primo di questi due autori avrebbe trovato ipertrofia del corpo tiroide in seguito all'asportazione della milza.

TIEDEMANN ritiene che la tiroide sia una ghiandola sanguigna capace di sostituire la milza.

Il BERTHELOT, avendo osservato che le vene tiroidee contengono maggior quantità di parti liquide e minor numero di materiali solidi di quello delle giugulari, conchiude che la tiroide sia destinata a trasformare i globuli rossi in sostanze albuminoidi più facilmente assimilabili.

RICOU ed HOFRICHTER (1) credono che la funzione nella ghiandola tiroide sia in rapporto con la quantità di acido carbonico nel sangue.

LOMBARD (2) crede che la tiroide impedisca un accumulo di acido carbonico e la morte sarebbe prodotta, negli animali tiroidectomizzati, da questo accumulo.

ALBERTONI e TIZZONI (3) hanno trovato che il sangue arterioso in seguito all'asportazione della tiroide contiene una quantità di ossigeno assai inferiore al normale.

Da ciò essi concludono che la morte dell'animale è dovuta al fatto che le emazie perdono la capacità di fissare l'ossigeno.

SANQUIRICO e CANALIS (4) riferiscono che l'esame del sangue degli animali tireoprivi dimostrò modificazioni variabili (forse ancora fisiologiche) e che erano solo in rapporto al numero degli elementi morfologici. Che non esistono rapporti funzionali tra milza e tiroide.

Gli esiti funesti che seguono alle tiroidectomia, non sono da attribuirsi alle modificazioni quantitative degli elementi del sangue, perchè queste non sono nè costanti nè molto gravi.

FANO e ZANDA (5) non sono dell'opinione di ALBERTONI e TIZZONI, anzi ammettono che la diminuzione della quantità di ossigeno, lungi dall' essere la causa della cachessia, si può ritenere come una conseguenza delle scosse tetaniche a cui va incontro l' animale tiroidectomizzato. Infatti, avendo essi leso profondamente la capacità respiratoria dei globuli rossi, avvelenando gli animali con ossido di carbonio, non videro mai comparire fenomeni analoghi alla cachessia.

Non sono affatto da trascurarsi le ricerche di MICHAELSEN, il quale ha ottenuto nei gatti risultati opposti a quelli di ALBERTONI e TIZZONI; egli ha visto che gli scambi gassosi invece di diminuire aumentano.

---

(1) RICOU et HOFRICHTER. *Mémoire sur l'anatomie et la physiologie du corps thyroïde et de la rate.* Mém. de méd., de chir. et de pharm. militaire, 1870.

(2) LOMBARD. *Sur les fonctions du corps tyhroïde,* etc. Rev. méd. de la Suisse romande, 1883.

(3) ALBERTONI e TIZZONI. L. c.

(4) SANQUIRICO e CANALIS. L c.

(5) FANO e ZANDA. Lc.

Nel campo clinico, molti autori si sono occupati delle alterazioni del sangue degli individui affetti da mixoedema accompagnato da cretinismo, varietà questa che, come diremo, ha molta analogia col mixoedema post-operatorio.

Tra questi mi interessa citare lo SCHOTTEN ed il KRAEPELIN, i quali hanno trovato diminuzione dei globuli rossi con aumento di diametro dei globuli stessi ed aumento del numero dei leucociti. Questi risultati furono in seguito confermati da LICHTENSTEIN, MASOIN e MENDEL.

Il VAQUEZ (1) ha notato diminuzione dell'emoglobina, aumento del diametro dei globuli rossi, alcuni dei quali sono nucleati; aumento dei globuli bianchi.

POLLACI (2) ha esaminato il sangue di due individui affetti da mixoedema cretinoide ed è venuto alla conclusione che questo sangue presentava i caratteri fisio-istologici delle comuni anemie semplici secondarie, però vi ha notato la presenza di megalociti.

Le alterazioni adunque molto lievi, trovate nel sangue, non possono spiegarci il quadro molto complesso della tetania tireopriva; d'altra parte anche le anemie più gravi non producono mai dei fenomeni morbosi lontanamente paragonabili con quelli che avvengono in seguito alla tiroidectomia.

E veniamo ora alla terza ipotesi, che ha più fondamento di realtà ed è stata vagheggiata in quest'ultimi tempi, ma con tutto ciò, come diremo, non può accettarsi come vera, intendo di parlare della teoria tossica.

Molti autori hanno pensato che i fenomeni che insorgono dietro l'estirpazione della tiroide, dovessero attribuirsi in ultima analisi ad una auto-intossicazione vera e propria. In altri termini che queste ghiandola dovesse produrre qualche cosa di speciale, che, messa in circolo, servisse a distruggere o neutralizzare alcuni prodotti tossici.

SCHIFF aveva emesso l'opinione che la tiroide abbia un'influenza sopra la nutrizione dei centri nervosi e che a tal uopo essa elabori una sostanza speciale indispensabile.

Il COLZI, avendo praticato una trasfusione diretta del sangue di un cane normale od un altro che presentava i sintomi culminanti della tetania tireopriva, vide dileguarsi per due giorni i sintomi allarmanti. Da ciò egli venne alla conclusione che la funzione della tiroide sia quella di sottrarre dal sangue e forse distruggere un prodotto di consumo dei tessuti che tende lentamente ad accumularvisi e capace, una volta accumulato, di produrre una specie di auto-intossicazione analoga all'uremia che consegue all'estirpazione bilaterale dei reni.

Della stessa opinione è WAGNER.

HORSLEY invece crede che la mucina sia un prodotto patologico che si dif-

(1) VAQUEZ. *Examen du sang de sujets myxoedemateux.* Le progrès médical, 1897.

(2) POLLACI. *Ricerche ematologiche su due casi di mixedema cretinoide prima e dopo la cura tiroidea.* La Riforma medica, 1897.

fonde nell' organismo in seguito all'ablazione della tiroide e produce il mixedema. Egli crede che il corpo tiroide non sia devoluto all' eliminazione della mucina, ma alla trasformazione della mucina stessa in un'altra sostanza utile all' organismo.

Sanquirico e Canalis inclinano a credere che la tiroide abbia un'azione importantissima nell' economia animale e probabilmente in rapporto coi centri nervosi.

Ughetti e Di Mattei vengono alla conclusione che la tiroide non ha l' ufficio di segregare o di ridurre principî nocivi all'organismo, in guisa che la sua estirpazione provochi una speciale intossicazione.

Fano e Zanda ammettono come causa principale della morte degli animali tireoprivi una modificazione della crasi sanguigna per l' accumularsi in circolo di un materiale tossico per i centri nervosi.

Capobianco dice, che « la cagione della morte deve ricercarsi nell'attossicamento dei centri nervosi per sostanze dalla cui triste influenza la tiroide sarebbe destinata a tutelar l'organismo ».

L' opinione predominante è adunque quella che nel sangue, in seguito alla asportazione della tiroide, si raccolga una sostanza capace d' intossicare i centri nervosi.

Ma quest' ipotesi non è sorretta dai fatti sperimentali.

Infatti Ughetti e Di Mattei praticarono delle trasfusioni di sangue di cani tiroidectomizzati a cani normali, servendosi della via peritoneale e della via venosa; orbene, questi animali non risentirono alcun disturbo. Avendo poi trasfuso del sangue di cani tiroidectomizzati a cani anch' essi privi di tiroide, videro che questi non presentarono aggravamento di sintomi. Lo stesso fatto venne presso a poco a dimostrare Rogowitsch.

Fano e Zanda, avendo iniettato ad un cane che aveva subito l' asportazione della tiroide e della milza 355 cmc. di sangue defibrinato, tolto ad un cane in pieno accesso di cachessia strumipriva, constatarono un semplice abbattimento dell'animale e null'altro.

Anch' io ho ripetuto per conto mio le esperienze praticate dai suaccennati autori, ho iniettato cioè del sangue defibrinato di cane che presentava un accesso di tetania, ad un cane normale e non ho visto insorgere fenomeni morbosi. Ho messo in comunicazione la carotide di un cane operato di tiroidectomia e che era quasi agonizzante, con la vena femorale di un cane anch' esso tiroidectomizzato, non ho visto aggravamento di sintomi morbosi in quest' ultimo animale.

Ho in ultimo iniettato sotto cute ad un cane operato di tiroidectomia e che già al quinto giorno presentava numerose contrazioni fibrillari, 100 cmc. di siero artificiale; dopo 12 ore erano scomparse le contrazioni, che tornarono a manifestarsi dopo due giorni.

Da tutte queste esperienze chiaro emerge che nel sangue degli animali tireoprivi non esistono dei prodotti tossici.

Ed esaminiamo ora le esperienze del GLEY (1). Quest'autore ha cercato di girare gli ostacoli e si è rivolto all'esame della tossicità delle urine, secondo le norme stabilite dal BOUCHARD (2), cioè determinazione della quantità di sostanza tossica che l'unità di peso produce nell'unità di tempo.

Ma prima del GLEY un italiano aveva rivolto la sua attenzione alle urine degli animali tireoprivi, il GLEY non fece altro che allargare e perfezionare i metodi d'indagine.

ALONZO (3), avendo iniettato delle urine di animali tiroidectomizzati ad animali normali, non vide insorgere fenomeni morbosi, donde venne alla conclusione che la tossicità delle urine degli animali tireoprivi non è aumentata. Da altra parte, avendo notato un processo infiammatorio dei reni, ne dedusse che queste alterazioni, provocando dei fenomeni uremici, potessero contribuire alla morte dell'animale.

Ma in queste esperienze dobbiamo lamentare col GLEY che l'autore non curò di determinare il coefficiente uro-tossico degli animali prima e dopo l'operazione.

Poco tempo dopo il LAULANIE (4) venne ad una conclusione opposta a quella di ALONZO: egli provò che la tossicità delle urine degli animali tiroidectomizzati è aumentata.

Ma chi a buon diritto può dirsi di aver fatto ricerche più complete è il GLEY.

Egli determinò prima il potere uro-tossico di un cane normale per mezzo di iniezioni venose di queste urine, filtrate e riscaldate a 37°, in conigli sani. Praticò in seguito la tiroidectomia totale in questo cane e vide che il coefficiente uro-tossico era poco aumentato nel primo tempo dell'operazione, ed invece molto accresciuto al secondo o terzo giorno dalla comparsa dei sintomi morbosi.

Ammettendo anche come certo l'aumento del potere tossico delle urine degli animali tiroidectomizzati, questo fatto non può esser messo a contributo di quella teoria che ammette nei cani tiroidectomizzati la presenza di prodotti tossici circolanti per mancata funzione tiroidea. E ciò per due ragioni principali.

Si sa che gli animali tiroidectomizzati si nutrono male, anzi rifiutano completamente il cibo quando è già sopravvenuto il periodo delle contrazioni fibrillari. E per quanta cura si possa avere, la esperienza di laboratorio lo insegna, a nutrirli artificialmente sia con la sonda o con iniezioni rettali di sostanze liquide nutritive, la nutrizione scade continuamente. Spessissimo poi in seguito all'alimentazione artificiale gli animali sono assaliti da vomiti violenti. Le fun-

(1) GLEY. Loc. cit.

(2) BOUCHARD. *Leçons sur les auto-intossications dans les maladies,* 1887.

(3) ALONZO. *Sulla funzione della ghiandola tiroide.* La Sicilia medica, 1890.

(4) LAULANIE. Société de biologie, 1891.

zioni digestive degli animali tireoprivi sono molto alterate; frequentemente si riscontra alla necroscopia di questi animali che lo stomaco e gl' intestini sono distesi da gas molto puzzolenti.

Anche il fatto che gli animali operati emanano dalla bocca un odore addirittura ributtante prova che delle fermentazioni anormali si svolgono nello stomaco.

Ora molti sperimentatori con a capo il BOUCHARD hanno messo in sodo che nel digiuno o nella nutrizione insufficiente la tossicità delle urine aumenta.

Anche in condizioni normali l'eccessivo lavoro muscolare provoca l'aumento del ricambio che si riflette in un aumento della tossicità delle urine. Lo stesso può dirsi per le scosse tetaniche da cui sono affetti i muscoli degli animali tireoprivi.

Un ultimo dato di fatto mi preme far rilevare. L'urina diminuisce grandemente negli animali tiroidectomizzati, quindi in ragione di questa diminuzione deve crescere il potere uro-tossico.

Dunque il fatto notato dal GLEY trova facilmente, come si è detto, la sua spiegazione.

Il GLEY ha cercato di determinare anche la tossicità del siero dal sangue degli animali tiroidectomizzati, servendosi dello stesso metodo adoperato per l'urina ed è venuto alla conclusione che questa tossicità aumenta dopo l'operazione.

Come si spiega allora il fatto provato da UGHETTI e DI MATTEI, ROGOWITSCH, FANO e ZANDA e da me, che cioè il sangue di cane tiroidectomizzato iniettato ad un cane, pur esso privo di tiroide, non produce aggravamento di sintomi? Ma ammettendo anche che siano indiscutibili i risultati del GLEY, questi si spiegano nello stesso modo che l'aumento del potere tossico delle urine.

*
* *

Vediamo ora se è possibile dare una spiegazione della causa della morte degli animali tireoprivi in base ai nostri reperti microscopici, dal momento che le teorie più sopra discusse non possono esser ritenute come vere.

Dalle alterazioni riscontrate prevalentemente nei prolungamenti nervosi e scarse nei dentriti e nella sostanza cromatica, dobbiamo ammettere che la morte degli animali a cui si asporta la tiroide non deve attribuirsi ad autointossicazione. In altri termini il secreto di questo ghiandola non è devoluto alla neutralizzazione di sostanze tossiche e di veleni circolanti nel sangue.

Le nostre odierne cognizioni sulla fisiologia dell'elemento nervoso tendono con ogni verosimiglianza a farci ammettere che la funzione precipua, *non esclusiva*, dei prolungamenti protoplasmatici sia quella di portare alla cellula il *pabulum* nutritivo dai vasi per l'intermezzo delle cellule di nevroglia.

Che questo sia vero è provato da una serie lunghissima di osservatori, i quali hanno dimostrato che nel caso di veleni esogeni od endogeni circolanti

nel sangue, si alterano prima i prolungamenti protoplasmatici, che oppongono una tal quale resistenza all'agente morboso, e solo quando questa resistenza è vinta si manifestano le alterazioni cellulari e degli axoni.

Così Pernice e Scagliosi (1) hanno studiato il sistema nervoso di 4 bambini ed un adulto morti nei primi giorni dell' infezione difterica, ed hanno trovato alterati i dentriti, normali gli axoni; ad analoghi risultati vennero gli stessi autori (2) studiando il sistema nervoso degli animali privati di acqua.

Berckley (3) venne ad analoghi risultati studiando l'avvelenamento acuto e cronico per alcool etilico.

Ceni (4) nell' intossicazione per tossina difterica trovò prevalentemente alterati i prolungamenti protoplasmatici.

Dotto (5) nell' intossicazione per chinina, ergotina e bicloruro di mercurio, mentre ha trovato normali gli axoni, ha notato molto alterati i dentriti.

Etliger e Nageotte (6) hanno trovato le stesse alterazioni negli animali a cui avevano asportato le capsule surrenali.

Ad analoghi risultati è giunto Frisco (7) negli animali nutriti con mais avariato.

Acquisto e Pusateri (8) nell'uremia acuta sperimentale hanno trovato alterati solo i prolungamenti protoplasmatici; questo reperto è stato in seguito confermato da Sacerdotti ed Ottolenghi (9).

---

(1) Pernice e Scagliosi. *Ricerche istologiche sul sistema nervoso nella infezione difterica.* Il Pisani, 1895.

(2) — *Sulle alterazioni istologiche del sistema nervoso negli animali privati dell'acqua.* Il Pisani, 1895.

(3) Berckley. *Lesions produced by the action of ethyl-alcohol on the cortical nerve cell.* American Journal of Insanity, 1895.

(4) Ceni. *Sugli effetti della tossina difterica negli elementi istologici del sistema nervoso.* Riforma medica, 1896.

(5) Dotto. *Sulle fini alterazioni degli elementi nervosi nell'avvelenamento subacuto per chinina ed ergotina.* Il Pisani, 1896.

Sulle alterazioni del sistema nervoso nell'avvelenamento cronico per bicloruro di mercurio. Il Pisani, 1896.

(6) Etliger et Nageotte *Lésions des cellules du système nerveux central dans l' intoxication addisonienne expérimentale.* Comp. rend de la Soc. de Biol, 1896.

(7) Frisco *Sulle alterazioni del sistema nervoso nell'avvelenamento cronico per mais avariato.* Il Pisani, 1896.

(8) Acquisto e Pusateri. *Sulle alterazioni dei centri nervosi nell'uremia acuta sperimentale.* Rivista di pat. nerv. e ment., 1896.

(9) Sacerdotti ed Ottolenghi. *Sulle alterazioni degli elementi nervosi nella discrasia uremica sperimentale.* Rivista di pat. nerv. e ment, 1897.

Lo stesso ha trovato Vincenzi (1) nel tetano sperimentale; D. Mirto (2) nel latirismo sperimentale acuto; G. Mirto (3) nell'avvelenamento per neurina; io (4) stesso nell'avvelenamento per morfina; Lasio ed Amenta (5) negli animali morti per iniezioni di glicerina; Fieschi nell'avvelenamento per etere e cloroformio.

Ora, nel caso nostro non si tratta assolutamente di prodotti tossici circolanti, poichè in questo caso dovremmo trovare alterati i prolungamenti protoplasmatici, che, come abbiamo detto, restano normali, subendo qualcuno delle leggiere alterazioni.

Quest' ultime trovano la loro spiegazione nel fatto che l' animale deperisce nella nutrizione, ma non possono raggiungere i gradi estremi, come ha dimostrato il Monti (6) nell' inanizione, quantunque non siano concordi i risultati di Lugaro e Chiozzi (7), perchè gli animali vengono presto a morte.

Il secreto della tiroide deve indubbiamente servire alla perfetta funzione dell' elemento nervoso; io quindi distinguo la funzione dalla nutrizione; infatti quando è alterata la nutrizione per una causa qualunque che venga a disturbare il ricambio materiale, si alterano prima i dentriti, mentre quando ne è disturbata la funzione si alterano primariamente gli axoni.

S' incontrano tutto dì i casi di cretinismo associati ad alterazioni della ghiandola tiroide, ed indubbiamente esiste un nesso intimo tra cretinismo e gozzo, di guisa che possiamo dire con Krishaber e Baillarger: « Il gozzo è « il primo gradino di una degenerazione il cui termine è costituito dal creti- « nismo pieno e spiccato ».

Il cretinismo è molto diffuso in quei luoghi in cui il gozzo regna endemico; ma da questo a conchiudere che il gozzo è costante nei cretini non corrisponde alla realtà, anzi a questo proposito dobbiamo distinguere due specie di cretini: *cretinoidi* e *cretini veri*. Nei primi il gozzo è costante, nei secondi manca; e la ragione di questo fatto si trova in ciò, che i cretinoidi divengono tali in una epoca qualunque della loro giovanezza per alterazione della ghiandola tiroide,

---

(1) Vincenzi. *Sulle fini alterazioni morfologiche delle cellule nervose nel tetano sperimentale* Arch. per le Scienze mediche, 1897.

(2) D. Mirto. *Sulle alterazioni degli elementi nervosi nel latirismo sperimentale acuto.* Il Pisani, 1897.

(3) G. Mirto *Sull'avvelenamento sperimentale per neurina in rapporto alle autointossicazioni del sistema nervoso.* Atti della R. Accademia di scienze mediche di Palermo, 1897.

(4) Traina. *Sulle alterazioni degli elementi nervosi nell'avvelenamento per morfina.* Archivio per le scienze mediche, 1898.

(5) Lasio ed Amenta. *Alterazioni degli elementi nervosi nell'anemia cronica sperimentale per farmaci emolitici.* Clinica med. italiana, 1898.

(6) Monti, *Sulle alterazioni del sistema nervoso nell' inanizione.* Riforma medica 1895.

(7) Lugaro e Chiozzi. *Sulle alterazioni degli elementi nervosi nell'inanizione.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1897.

ma non è un' alterazione completa; una piccola parte funziona ancora, di modo che non si ha perdita completa del prodotto tiroideo.

Nei cretini veri la tiroide manca completamente o è affatto rudimentale, essi vengono alla luce in queste condizioni. Al pari dello sviluppo dell' intelligenza è in essi molto deficiente lo sviluppo corporeo e restano sempre fanciulli; la pubertà non si palesa affatto.

Frequenti sono poi le alterazioni della ghiandola tiroide nei pazzi, come ha dimostrato l' AMALDI (1) ed in qualche caso anche VASSALE (2): pare che in questi casi si tratti di un processo involutivo dovuto a tiroidite interstiziale o parenchimatosa.

I casi di gozzo endemico associato a stato cretinoide sono dovuti al fatto che nell'acqua dei luoghi infetti esiste un elemento specifico, un microrganismo, come è stato dimostrato, anche con numerose ricerche sperimentali, dai nostri CARLE e LUSTIG (3). Quale sia il ciclo evolutivo di questo microrganismo e quali le alterazioni da esso prodotte ci sono ancora ignoti nell'intima essenza, ma è fuor di dubbio che questo microrganismo eserciti la sua influenza nociva prevalentemente, se non esclusivamente, sulla tiroide.

Che la tiroide segreghi qualche cosa speciale, utile all' organismo, lo aveva già intuito quel grande genio di MORGAGNI, anzi egli aveva detto che la secrezione dei follicoli ghiandolari non deve ritenersi come un prodotto regressivo.

KING colla pressione esercitata sulla ghiandola riusciva a far riempire di sostanza colloide i linfatici della periferia.

KOHLRAUSCH e BABER all' esame microscopico videro i vasi linfatici interfollicolari ripieni di sostanza colloidea.

In seguito molti osservatori, tra cui principalmente BIONDI, LANGERDORF, PODAK, PODBELSKY, VASSALE, BRAZZÀ, HÜRTHLE notarono il passaggio della sostanza colloide nel sangue, attraverso i linfatici.

Il BIONDI (5) aggiunge che in base a sue osservazioni risulta che dentro ai follicoli ghiandolari si forma un prodotto di secrezione dell'epitelio, e accumulandosi in grande quantità distende e rompe le pareti del follicolo stesso e questo contenuto si versa nei linfatici.

Da tutto ciò risulta provato l'intimo rapporto che esiste tra ghiandola tiroide normale e perfetta funzione dell' elemento nervoso.

I reperti microscopici del sistema nervoso dei cretini per assenza o atrofia

---

(1) AMALDI. *La ghiandola tiroide negli alienati.* Rivista sperimentale di freniatria, 1897.

(2) VASSALE. *L'organoterapia ed in modo speciale la tireoterapia.* Rivista sperimentale di freniatria, 1896.

(3) CARLE e LUSTIG. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1890.

(4) BIONDI. *Contributo alla funzione fisiologica della glandola tiroide.* Settima adunanza della Società Italiana di Chirurgia. 1890.

della tiroide verranno a confermare, ne son sicuro, i miei risultati e porteranno appoggio alla teoria da me espressa.

*
* *

Da quanto ho esposto mi par che si possano dedurre queste brevi conclusioni:

Gli animali a cui si asporta completamente la tiroide vanno incontro alla tetania tireopriva e finiscono con la morte.

Il sistema nervoso degli animali tiroidectomizzati presenta delle alterazioni molto notevoli a carico specialmente dei prolungamenti nervosi delle cellule della corteccia cerebrale; i prolungamenti protoplasmatici si mantengono normali e solo qualche volta negli ultimi periodi mostrano traccia del processo di atrofia varicosa; la sostanza cromatica resta per lungo tempo normale. L'ipofisi è maggiormente alterata; in essa si riscontra il processo distruttivo della sostanza cromatica in tutti i suoi gradi.

Il secreto della tiroide serve alla perfetta funzione dell'elemento nervoso.

Palermo, aprile 1898.

II.

Prof. **B. GRASSI**

Rapporti tra la malaria e peculiari insetti

(ZANZARONI E ZANZARE PALUSTRI)

Credo che Laveran sia stato il primo a mettere in rapporto le zanzare con la malaria; senonchè il tentativo fatto dal dott. Calandruccio e da me per fornire una base positiva a siffatta ipotesi riuscì vano. Successivamente questa ipotesi del Laveran, più o meno modificata, fu ripresa da vari autori e soprattutto da Bignami e da Dionisi, che cercarono di confortarla con acutissimi ragionamenti e anche con osservazioni. Bisogna riconoscere che essa ha acquistato un altro forte argomento in suo favore dopo la dimostrazione indiscutibile:

1. che la febbre del Texas viene propagata dalle zecche, le quali sono l'oste intermedio del parassita di questa febbre, certamente affine a quello della malaria;
2. che uno dei così detti parassiti malarici degli uccelli ha per ospite intermedio una zanzara.

Queste circostanze m'invogliarono a riprendere l'argomento, ciò che ebbi appunto occasione di fare dal 15 luglio in poi.

Comincerò a premettere d'aver subito trovata la spiegazione della mancante febbre del Texas almeno in molte parti della Lombardia. Ciò è subordinato alla mancanza delle zecche; esse non hanno punto occasione di svilupparsi sui bovini per la grande pulizia con cui sono tenuti dai nostri fittabili.

I parassiti malarici degli uccelli sembrano avere uno sviluppo con un oste intermedio differente da quello dei nostri parassiti malarici. E invero, a Locate

Triulzi, località molto infestata dalla malaria, non ho trovato parassiti malarici nei piccioni e nei passeri, che si possono trovare invece infetti in luoghi non malarici.

Invano ho tentato in ottime condizioni di far sviluppare nei piccioni e nei passeri i parassiti malarici facendoli pungere da parecchie specie di zanzare di cui parlerò più sotto. Occorre però ripetere l'esperienza con altre (*C. penicillaris* e *C. malariae* ecc.), ciò che appunto sta facendo Dionisi.

Passiamo ora a considerare più particolarmente la malaria dell'uomo.

L'ipotesi che le zanzare ne siano l'oste intermedio ha trovato in me un oppositore, soprattutto perchè le zanzare sono comunissime in molti luoghi nei quali non c'è affatto, o manca quasi del tutto la malaria. Cito fra questi luoghi la città di Catania, almeno una gran parte di Venezia, i Bagni di Montecatini, Sarzana e molti altri punti della Riviera Ligure. Anche nel centro di Milano (via Gesù, per esempio), le zanzare possono essere addirittura un vero flagello senza che si verifichi un sol caso di malaria.

Della Lombardia asciutta conosco, fra gli altri villaggi, Lurago Marinone e Bregnano, dove quest'anno le zanzare furono abbondanti, senza che si sia sviluppata la malaria. A Rovellasca, villaggio assolutamente immune da malaria, le zanzare quest'anno disturbarono non poco.

Della Germania conosco specialmente Schwetzingen presso Heidelberg; esso è il nido delle zanzare, eppure casi di malaria vi si verificano rarissimamente.

Resta dunque accertato soltanto che *là dove c'è malaria ci sono zanzare, ma non regge il viceversa*, cioè, *là dove abbondano le zanzare può mancare la malaria.*

Ciò specialmente mi s'imponeva a Rovellasca, dove per ragioni di commercio non pochi individui tornano affetti di malaria; eppure la malaria non è mai diventata autoctona, non ostante che ci siano, come ho detto sopra, le zanzare, le quali si sviluppano in certi stagni artificiali che in Lombardia vanno col nome di vasche. Questi stagni però non sono perenni, e vengono costituiti con l'incanalare l'acqua piovana.

Fu la monografia del Ficalbi sulle *Culicidae europee* che mi fece conoscere come molte e differenti specie ematofage vadano comprese in questa famiglia. Occorre perciò vedere se, oltre alla forma comunemente nota sotto il nome di zanzare, *Culex pipiens* Linn. (1), esistano altre zanzare, o forme affini alle zanzare, le quali possano spiegare *la non coincidenza esatta e costante fra le zanzare e la malaria.*

Questo concetto, già accennato anche da Dionisi da parecchi mesi, mi ha condotto ad una serie di ricerche, dalle quali è risultato che *nei paesi malarici, oltre alle specie che si trovano nei luoghi non malarici, ve ne sono costantemente altre, le quali mancano assolutamente in questi ultimi.*

La sistematica delle zanzare è ancora molto imperfetta: io mi atterrò per ora quasi interamente al Ficalbi, il quale ha il merito di aver descritto in modo inappuntabile un certo numero di specie.

Nei luoghi non malarici la specie di zanzare predominante di gran lunga sulle altre è il solito *Culex pipiens*, il quale invece è più o meno scarso, fino a mancare in non pochi focolari malarici (Locate Triulzi, vicino a Colico, Maccarese, ecc.), intendendo per focolari malarici quei punti precisi, ove soggiornando notoriamente si prende la malaria.

A questo riguardo è d' uopo però di non lasciarsi trarre in inganno. Così a Follonica (nelle Maremme Toscane), paese molto tormentato dalla malaria, la casa, che a pian terreno serve come spedale delle fonderie e al piano superiore

(1) Con questa specie sperimentammo appunto Calandruccio ed io parecchi anni fa.

come abitazione del medico condotto, nell' agosto scorso ospitava soltanto il *Culex pipiens*, ma però non si può asserire affatto che essa costituisse un focolaio malarico. E infatti il medico non ebbe mai a verificare lo sviluppo *de novo* di casi di malaria tra i degenti all' ospedale. Tra gli operai delle fonderie invece, che abitano poco lontano, in alloggi annessi alle fonderie stesse, i casi di malaria sono all' ordine del giorno, e tutto concorre a far credere che la malaria possa svilupparsi in questi alloggi. Cercando in essi ho trovato scarsissimi *Culex pipiens* e abbondanti invece certi zanzaroni di cui parlerò più avanti.

E' evidente insomma che la zanzara ordinaria, il *Culex pipiens*, non può essere oste intermedio dei parassiti malarici, *trovandosi esso molto più comune in certi luoghi non malarici, che in molti luoghi malarici.*

Nei luoghi non malarici però trovasi un' altra specie di zanzare (usiamo il termine in senso lato). Sono grosse e rassomigliano molto al *Culex elegans*, ma se ne distinguono facilmente perchè raggiungono una grandezza maggiore e perchè non hanno i tarsi alboannulati (anellati di bianco). Queste zanzare sono frequenti nei boschi di Rovellasca e dei dintorni, luoghi immuni da malaria.

Questa specie punge qualche volta di giorno, ma a grandissima preferenza al crepuscolo, l'uomo, il bue, il cavallo e anche gli uccelli. Una specie, che da essa io non posso distinguere, si trova molto comune a Schwetzingen. Io non l' ho potuta classificare e perciò la lascerò innominata.

La specie in discorso non entra però mai nelle case fuori dei boschi, che perciò essa non abbandona mai. Io l' ho riscontrata nei boschi del Ticino, in punti certamente malarici: non l' ho riscontrata però negli altri luoghi malarici da me visitati.

Anche la specie in discorso dev' essere innocente.

Alla Stazione zoologica di Napoli, luogo certamente immune dalla malaria, si trova il *Culex elegans* Ficalbi. Io non l' ho trovato in alcuna località malarica. Esso pure deve ritenersi innocuo.

Si trova invece costantemente in tutti i luoghi malarici, e più frequente nei luoghi in cui la malaria è maggiore, una grossa zanzara che molti denominano anche zanzarone, o moschino.

Esso vien appellato dai zoologi *Anopheles claviger*, Fabr. Già il Ficalbi ha notato che è molto numeroso in Italia, ma più che tutto nei luoghi di piano, ricchi di acque non troppo sporche e che può pungere l' uomo e il bestiame domestico.

Questa specie (caratterizzata da quattro macchiette alle ali disposte in guisa da accennare quasi ad una lettera ti maiuscolo) può definirsi *vero indice, vera spia della malaria.* I capi rapporti fra l' *Anopheles claviger* e la malaria sono così sorprendenti che veramente impongono e conducono a pensare che tra di loro debba esistere un nesso. Si può aggiungere che l' ambiente palustre è necessario allo sviluppo di questa specie.

Nel lavoro in esteso citerò molti fatti particolari: qui ne riferirò brevemente soltanto alcuni.

Il rapporto intimo fra l' *Anopheles claviger* e la malaria è stato da me verificato per molte località della Lombardia, del Veneto, delle Maremme Toscane e anche in alcuna località della Campagna Romana, ecc.

Nei pochi prati irrigui vicini al lago d'Alserio, in Brianza, inaspettatamente trovai abbondante l' *Anopheles claviger*. Per un momento credetti d' aver trovato una grave obbiezione alla teoria dei zanzaroni, ma rivoltomi all' intelligentissimo medico-condotto, appresi che anche ad Alserio i casi di malaria non sono molto rari e dovetti riconoscere infondata la mia credenza che vi mancas-

sero. Nel palude di Fucecchio, vicino ai bagni di Montecatini, m' era stato assicurato che non si davan casi di malaria. Io trovai su questa località l' *Anopheles claviger*, ma conobbi anche una famiglia che abita in mezzo al palude, la quale ebbe a lottare non poco colla malaria.

La famiglia che vive in un casello a circa 2600 metri in su di Colico, viene spietatamente spesso tormentata dalla malaria e dagli *Anopheles claviger*.

Più in su vi sono i paeselli Campo e Novate, i quali d' estate vengono abitualmente abbandonati, tanto la malaria vi infierisce. Io li visitai il 17 agosto sicuro di trovarvi un' enorme quantità di *Anopheles claviger;* invece questi zanzaroni erano piuttosto scarsi in rapporto colla circostanza che le acque del lago erano, come si dice, *grasse*, cioè grosse. Da informazioni assunte presso varie famiglie restate in luogo, seppi però che la malaria quest' anno poco si faceva sentire. Tra le altre la famiglia del capo stazione di Novate da circa un mese si trovava sul posto e non lamentava ancora alcun caso di malaria.

A Locate Triulzio, nei paeselli e nei cascinali circostanti, dal 17 luglio al 27 agosto, i casi di malaria furono abbondanti e i zanzaroni costituirono un vero flagello. Nell' albergo della Corona, dov' io alloggiava, furono attaccate tre su quattro persone della famiglia, le quali da molti giorni non s' erano allontanate dall' albergo: in esso i zanzaroni volavano a sciami.

Vicino a Saronno, in mezzo ad una zona non malarica si trova un piccolo centro malarico (cascina Girola). In questa località trovasi localizzato, dirò addirittura confinato, l'*Anopheles claviger*, che manca quindi nei dintorni. Un fatto simile si verifica vicino al laghetto di Ceriano.

A Lainate, il canale Villoresi ha portato la malaria e l'*Anopheles claviger* in abbondanza.

In una certa zona circostante a Cuggiono, il canale Villoresi viene utilizzato ancora limitatamente: la malaria manca ancora e gli *Anopheles claviger* sono ancora molto scarsi.

Nella valle d' Induno in praterie, che costituiscono un notorio focolaio di malaria, gli *Anopheles claviger* sono abbondanti.

Le risaie dovunque sono fomite di malaria e abitacolo enormemente propizio per la moltiplicazione degli zanzaroni.

Vicino a Veniano c' è una microscopica risaia, insufficientemente provvista d'acqua, tanto che certe annate il riso non vi prospera. Io non vi ho trovato zanzaroni, ma il medico-condotto non ha neppur verificato casi di malaria negli individui dei dintorni.

Nei mulini tra Como e Camerlata la malaria è sconosciuta e io non vi ho trovato zanzaroni. Alla Guzza, vicino a Camerlata, si dà qualche raro caso di malaria e s' incontra qualche raro zanzarone.

A Schwetzingen i zanzaroni sono molto scarsi, ma del pari rarissimi sono i casi di malaria.

Finora ho trovato una sola eccezione ed è la seguente: Nella Villa Uboldi a Cascina Ferrara, vicino a Saronno, c' è, dirò così, una spanna di palude artificiale e qualche *rarissimo* zanzarone. Non mi consta che vi siano stati casi di malaria: considerando però che questa spanna di palude è artificiale e relativamente recente (data da circa un secolo), si può facilmente credere che sia mancata ancora agli zanzaroni l'occasione di infettarsi, molto più che per la peculiare ubicazione di questa microscopica palude, soltanto pochi individui hanno occasione di venir punti da essi (1).

(1) Certi fatti che seppi di recente e che accennerò nel lavoro in esteso, mi fanno supporre che molti anni fa siasi verificato qualche caso di malaria anche nel focolaio in discorso.

Riassumendo: zanzarone (*Anopheles claviger*, sinonimo di *A. maculipennis* Meigen) e malaria sono intimamente connessi (1).

Nell'epoca in cui trovai enormemente diffuso lo zanzarone, predominava moltissimo la terzana ed io perciò lo metterei in rapporto colla terzana.

A Locate Triulzi, dove ho fatto un soggiorno molto più lungo e ricerche molto più estese, ho trovato un altro *Anopheles* che punge l'uomo: l'*Anopheles pictus* Loew. Esso era però estremamente raro in agosto, meno raro in settembre. Nei luoghi malarici della Campagna Romana e nei boschi malarici del Ticino raramente si trovano anche altre due specie di *Anopheles*: il *bifurcatus* e il *nigripes*.

L'*Anopheles nigripes* si trova anche a Schwetzingen non molto raro e qualche rarissima volta (ne ottenni due soli esemplari) anche nei boschi di Rovellasca, immuni, come dissi, di malaria. Occorrerà fare ricerche più estese dal maggio alla metà di luglio per determinare se oltre all'*Anopheles claviger* anche gli altri *Anopheles* possano mettersi in rapporto colla malaria.

Nei luoghi malarici si trovano anche parecchie specie di *Culex* e precisamente il *penicillaris* Rondani, il *Richiardii* Ficalbi, l'*hortensis* Ficalbi (2). Nella stagione in cui io ho fatto le mie ricerche, benchè fosse molto comune, molto raramente il *C. hortensis* s'attaccava all'uomo e non l'ho trovato mai nelle abitazioni. Il *C. Richiardii* manca a Locate Triulzi; è invece abbondante in altri luoghi malarici (Follonica, vicino a Colico, ecc.). Il *C. penicillaris* abbonda e punge moltissimo in tutti i luoghi palustri, anche nel settembre, quando la malaria va già rimettendo nella Lombardia.

Il *C. Richiardii*, per quanto ho finora veduto, manca assolutamente nei luoghi non malarici. Invece nei boschi di Rovellasca nell'agosto non era raro il *C. penicillaris*, che scomparve però in settembre. Trovai costantemente nei boschi di Rovellasca qualche *C. hortensis*, che mai però s'attaccò all'uomo. Ricordando la grandissima quantità di *C. hortensis* e di *C. penicillaris*, che si trovano nei luoghi malarici e riflettendo che i boschi di Rovellasca corrispondono alla valle del torrente Lura e si prolungano senza interruzione lungo lo stesso torrente fino a luoghi diventati, per quanto io so, malarici da poco tempo a causa del canale Villoresi, penso che si trattasse di individui che si fossero dispersi di recente da punti malarici, e perciò non autoctoni dei boschi stessi di Rovellasca.

Le tre specie in discorso sono dunque *a priori* sospette. Il *C. hortensis* lo è meno, perchè, come ho detto, punge rarissimamente; si trova troppo comune in zone che se pur sono sempre malariche (talora alle frontiere delle zone malariche) lo sono molto debolmente (Olgiate Olona).

A Tartavalle e dintorni, mentre il suolo sembra propizio allo sviluppo della malaria, in realtà questa infezione non si verifica: io non vi trovai nè zanzare nè zanzaroni, eccetto qualche raro *C. hortensis*.

Il mancare del *Culex Richiardii* in località dove prosperano tutte le varie specie di parassiti malarici, dimostra che esso *non è necessario* per lo sviluppo della malaria (3).

Invece il *C. penicillaris vuolsi considerare spia della malaria, come l'Anopheles claviger*, specialmente se le osservazioni si fanno, invece che in

(1) Occorrono altre ricerche riguardanti la frequenza, la temperatura, ecc., per precisare ulteriormente i rapporti della malaria coll'*Anopheles claviger* nella Europa media: però prima di tutto occorrerà stabilire che la specie di questa regione è sempre identica alla nostra, del che fa fortemente dubitare la descrizione del Meigen.

(2) Nella macchia asciutta di San Biagio fra Cisterna di Roma e Tortreponti (ritiensi malarica), oltre al *Culex* innominato di Rovellasca e all'*Anopheles nigripes*, ho trovato una zanzara che ritengo il *C. pulcritarsis* Rondani (Aggiunta fatta durante la correzione delle bozze.)

(3) Mi assicurano che non è raro in punti non malarici di Pisa. (Aggiunta come sopra.)

luglio e in agosto, in settembre, mese nel quale l'*Anopheles claviger* cede molto del suo predominio al *C. penicillaris* anche nei luoghi dove la malaria infierisce in settembre come in agosto. Certi casi di malaria sviluppatisi in settembre a Locate Triulzi, nei quali gli *Anopheles* di certo o non punsero o soltanto rarissime volte, *denunciano decisamente come trasmissore il Culex penicillaris* (1), *enormemente comune in tutti i luoghi malarici.*

Io non ho fatto che pochissime ricerche dove dominano le forme perniciose; vi ho trovato però, oltre al *C. pencillaris*, una specie di zanzara che ritengo non ancor descritta almeno in modo riconoscibile e che denomino, per le condizioni del luogo in cui l'ho trovata, *C. malariae;* è caratterizzata: 1° dai tarsi cogli articoli alboannulati alla base, ma gli anelli bianchi sono assai stretti, visibili però distintamente ad occhio nudo nel terzo paio di zampe; 2° dai ginocchi bianchi; 3° dai tergiti addominali bruno-neri col margine anteriore bianco; 4° dal torace con pelurie color oro scuro con ornamentazioni bianche laterali; 5° della parte del capo retrooculare di color bianco; 6° dai palpi del maschio anellati di bianco (2). Questa specie, comunissima a Maccarese, non è stata da me ritrovata con sicurezza fuori della Campagna Romana e dei boschi del Ticino.

Importanti a notare sono pure i seguenti fatti.

L'*Anopheles claviger* punge, specialmente quando è in grandissimo numero, qualche volta anche di giorno e di notte: le sue ore però di grandissima lunga predilette sono da circa mezz'ora a circa un'ora dopo il tramonto. In quest'ora e mezza un individuo può ricevere più di un centinaio di punture, mentre non ne riceverà cinque in tutte le altre ore. Ciò ho cominciato ad osservare soltanto nella seconda metà d'agosto: prima di quest'epoca non ho fatto osservazioni. Anche l'*Anopheles pictus* e il *nigripes* punsero al far della sera.

Il *Culex penicillaris* punge anche di giorno, molto di più però ai crepuscoli, sopratutto a quello serale. In settembre, mentre gli *Anopheles claviger*, benchè tuttora numerosi, quasi non pungevano più, i *Culex penicillaris* erano ancora noiosissimi. Queste osservazioni sono state fatte a Locate. Nella Campagna Romana, sia per la temperatura più alta. sia per l'enorme quantità delle due specie in discorso, si dànno differenze sopratutto perchè le loro punture si fanno sentire anche a notte più inoltrata e l'*Anopheles claviger* disturba un po' anche a stagione inoltrata. Il *Culex malariae* si comporta come il *Culex penicillaris.*

Il *Culex Richiardii* punge sopratutto sull'imbrunire, ma anche di giorno.

Il *Culex hortensis* punge di giorno (soltanto?)

Quest'ultima specie non s'avvicina alle case.

Il *Culex penicillaris* arriva anche in quantità alle case, ma preferisce i canneti, le risaie, i prati e i boschi paludosi. Punge molto le persone che stanno cenando e chiacchierando al tramonto sulla porta delle case. Il *Culex malariae* ha i medesimi costumi.

Il *Culex Richiardii* entra facilmente nelle case, ma preferisce i boschi e punge frequentemente in agosto, come in settembre.

L'*Anopheles claviger* si trova comunissimo nelle case.

*
* *

Per determinare in modo indiscutibile che i parassiti malarici hanno per oste intermedio le sopradette forme, ho fatto delle ricerche su zanzaroni che

(1) In generale il *Culex penicillaris* di Maccarese mi mostrò le anellature del tarso più spiccate.

(2) A suo tempo ne darò una descrizione completa. Qui noterò soltanto che la specie in discorso si avvicina al *C. vexans* di Meigen, ma che alcuni caratteri la distinguono nettamente.

avevano succhiato sangue di individui malarici; ma finora non ho ottenuto risultati sufficienti.

*
* *

Ciononostante si può dire che, dopo tutti i fatti esposti, tutte le obbiezioni che si potevano fare alla teoria delle zanzare cadono, e possiamo asserire invece che essa spiega tutti i fenomeni malarici sopratutto se si tien conto delle seguenti altre circostanze. Le zanzare dei paesi malarici pochissimo si estendono in altezza, sicchè le camere dei secondi e dei terzi piani delle case ne sono pochissimo invase, donde la notoria salubrità relativa degli appartamenti corrispondenti a questi piani.

In vicinanza del laghetto di Montorfano ho trovato molti zanzaroni, che mancavano affatto a Montorfano, paesello un po' più alto del lago. Nella parte del villaggio Alserio non m'è capitato di trovare alcun zanzarone, mentre questa specie non faceva deficienza nelle poche case della parte bassa adiacente ai prati.

Molto non s'estendono neppure in linea orizzontale, così in Colico non ne trovai alcuno non ostante s'incontrassero già poco fuori di Colico. Nella Campagna Romana orizzontalmente si estendono molto di più.

Ricordando quanto ho già accennato per il C. *penicillaris*, debbo dire che esso sembra allontanarsi dal suo luogo di nascita in certi casi più dell'*Anopheles claviger*.

Con queste circostanze coincide benissimo la diffusione della malaria.

Anche la circostanza che zanzare e zanzaroni palustri pungono a grandissima preferenza al crepuscolo serale trova riscontro nella cognizione volgare che il crepuscolo serale è ora molto pericolosa in luoghi malarici.

Molto interessanti sono i seguenti fatti.

Avendo notato che le zanzare dei paesi malarici non mi pungevano, per più di 30 giorni, io m'esposi colla massima imprudenza senza mai avere un attacco malarico, con grande sorpresa di tutti quelli che m'avvicinavano, i quali ritenevano fermissimamente ch' io sarei caduto malato. Dei sei ragazzi, uno dei quali mi seguì per 12 giorni aiutandomi a pigliar le zanzare, un altro per 7 giorni, due altri per 4 giorni e due altri per 2 giorni, nessuno pigliò la malaria. Il primo però fu punto soltanto circa 50 volte dal zanzarone; il secondo circa 20 volte, il terzo circa 5 volte, il quarto 2 volte, il quinto circa 50 volte (1) e il sesto non fu mai punto. Tutti invece furono punti molte volte dal *Culex penicillaris*. Soltanto il primo ebbe un leggero attacco di febbre, che non si è ripetuta più dietro amministrazione del chinino (l'esame del sangue non si è potuto fare). Sarebbe stato interessante prolungare questo esperimento, ma trovai giusto d'interromperlo.

Tenendo presente che le zanzare palustri e sopratutto il zanzarone, nella epoca in cui io feci le mie osservazioni pungevano a grandissima preferenza verso sera, tentai la seguente prova. Una donna con tre bambini appartenenti a famiglia che abita in parte a X (paese malarico) e in parte a Y (paese non malarico), doveva per ragioni d'affari trasportarsi appunto da Y a X. Cogliendo la bella occasione a balzo, proposi alla donna suddetta di preservar lei e i tre bambini dalle punture delle zanzare almeno fin dove era possibile. Essa si sottopose alle mie prescrizioni, che consistevano nel rinchiudersi in una camera dove accendevo parecchi zampironi per circa le due ore pomeridiane, in cui le zanzare pungono moltissimo. Prima e dopo non si usava alcuna cautela tranne quella di evitare possibilmente le punture delle zanzare, allontanandole o riparando con un velo i bimbi quando dormivano. Non ostante tutte le attenzioni,

(1) Non si può escludere che di notte avessero ricevuto qualche altra puntura.

non si è potuto però impedire che uno dei bambini ricevesse per lo meno 4 o 5 punture di *Culex penicillaris*. La prova durò 15 giorni, passati i quali la madre dovendo tornare a Y gentilmente acconsentì a ricondursi seco anche i bambini. La madre e due dei tre bimbi non s' infettarono di malaria. Un bimbo, precisamente quello che ricevette le 4 o 5 punture, al nono giorno dopo che era ritornato a Y, ebbe forse una leggera febbre, all'undicesimo giorno un accesso indiscutibilmente febbrile. Al dodicesimo giorno io esaminai il sangue del bimbo, ma il reperto riuscì negativo. Sarebbe stato interessante seguire ulteriormente questo caso, ma io ritenni mio dovere di amministrare ripetutamente il chinino, senza verificare la natura della febbre che non si è più ripetuta.

In ogni modo la suddetta prova acquista importanza molto grande, quando si pensa che al dodicesimo giorno della prova cadde affetto di febbre malarica un altro bambino della stessa famiglia, il quale si trovava già a X; questo anno però non aveva avuto febbre, ma non si era sottoposto alla suddetta cura preventiva ed era perciò stato punto da molte zanzare palustri.

La prova durò dal 27 agosto al 12 settembre. Circa 8 anni fa la stessa donna, presso a poco nella stessa epoca, era venuta a X con 4 ragazzi; si era fermata a press'a poco 15 giorni tornando a Y coll'infezione malarica essa e tre dei 4 ragazzi.

* * *

In conclusione, io sono d'avviso che il *Culex penicillaris* e l'*Anopheles claviger* o per lo meno il *Culex penicillaris*, fors'anche il *Culex malariae*, nella malaria si comportino come la zecca nella febbre del Texas. Bisogna però tener presente che ben poche zanzare e zanzaroni palustri possono essere infetti di parassiti malarici e infatti la maggior parte di essi punge animali domestici (buoi, cavalli, maiali, cani, piccioni, galline) e uomini sani. Può darsi perciò che una sola puntura di zanzarone o di zanzara palustre ci infetti di malarìa, come può darsi che migliaia di punture non c' infettino (1).

* * *

Questi fatti aprono il nostro animo alla speranza di poter combattere con nuove armi la malaria che tanto infesta l'Italia. Non è difficile fare tale una distruzione delle larve di zanzare, come dimostrano certe mie vecchie esperienze, da rendere rari questi animali in un dato luogo.

Debbo ringraziare molte persone che mi aiutarono nelle mie ricerche; faccio fin d'ora peculiare menzione dei dottori SERRI, ROMANINI, del signor BILLITZ e dell'ing. BORDIGA.

Termino annunciando che i colleghi CELLI, BIGNAMI, DIONISI e BASTIANELLI stanno già facendo sperimenti di molto interesse con le zanzare e i zanzaroni palustri da me determinati. Speriamo perciò di arrivare ad una soluzione definitiva della questione.

Roma, 29 settembre 1898.

N. B. — Recentemente fu invaso da una terzana estivo-autunnale il mio raccoglitore, il quale durante i 30 giorni precedenti, in luogo malarico, aveva ricevuto moltissime punture del *C. malariae*, molte dal *C. penicillaris* e pochissime dall'*Anopheles claviger*; si può escludere che fosse stato punto da altre specie.

---

(1) Aggiungerò alcune notizie interessanti. Basta che l'aria sia un po' mossa perchè le zanzare palustri non pungano. Forse i ventilatori elettrici basteranno a preservarci dalle zanzare nei luoghi malarici. Molti fatti tendono a dimostrare che le zanzare hanno un udito fino e chi parla ne viene più facilmente punto.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretta dal prof. **E. DE RENZI**

RICERCHE SPERIMENTALI
intorno all'ingerenza del sistema nervoso
NELLA GLUCOSURIA ALIMENTARE

pei dott. prof. **GIOVANNI BOERI**, coadiutore della Clinica
e **FRANCESCO DE ANDREIS**, assistente straordinario

Numerose osservazioni tratte dal campo dell' esperimento e della Clinica mettono in evidenza l' esistenza di un rapporto tra il sistema nervoso e la glucosuria, tra sistema nervoso, anzi, e diabete. Le osservazioni sperimentali al riguardo comprendono tutta la serie, oramai numerosa, di lesioni del sistema nervoso mercè le quali si è riusciti a produrre una glucosuria. Vanno ricordate tra queste, più antica e più celebre, la puntura del 4° ventricolo, tra l'origine del vago e dell' acustico (CL. BERNARD), la recisione del ganglio cervicale superiore del simpatico, o dei filamenti del simpatico che vanno al canale delle apofisi trasverse (PAVY), del ganglio cervicale inferiore (ECKHARD), o del toracico superiore, l' estirpazione della guaina formata attorno alla succlavia dallo anello di Vieussen (CYON e ALADOFF), l'estirpazione del plesso solare (MUNCK e KLEBS, LUSTIG, PFEIFER), l'eccitazione del nervo depressore nel coniglio (FILEHNE), o del capo centrale del pneumogastrico (AUBEL), la recisione dello sciatico (SCHIFF), e numerose lesioni sperimentali del sistema nervoso. Da ultimo ARTHAUD e BUTTE (1) trovarono che l'irritazione centrifuga del vago (nevrite sperimentale del capo periferico) riproduce nel cane le diverse varietà del diabete clinico, talora insipido, talora azoturico, talora glucosurico, secondo le disposizioni individuali. Tali ricerche però non trovarono conferma nelle osservazioni del VANNI (2).

Non meno eloquenti e numerose sono al riguardo le osservazioni della clinica. Nella parentela dei diabetici si riscontrano comunemente alcune malattie nervose, come l'alienazione mentale (SEEGEN, ZIMMER, SCHMIDT, WESPTHAL), la epilessia (LANGIEWICZ, GRIESINGER, LOCKART-CLARKE), la paralisi agitante, il gozzo esoftalmico (PAVY). Il DE RENZI (3) ha notato spesso i traumi pisichici avere determinato la manifestazione della malattia, e parecchie volte nella sua

(1) ARTHAUD e BUTTE. *Du nerf pneumogastrique*. Phisiologie normale et pathologique. Paris 1892.

(2) VANNI. *L'azione del vago sul rene*. Rivista clinica e terap., n. 11, 1893.

(3) DE RENZI. *Lezioni di patologia speciale medica*. Edit. dott. F. Vallardi, Milano.

Clinica (1) ha veduto aumentare la glucosuria in seguito ad una forte emozione, come per la morte di un infermo al letto attiguo a quello del diabetico.

Lascio stare i casi niente affatto rari di diabete clinico consecutivo alle più svariate lesioni o malattie nervose, a traumatismi cerebrali (Brouardel e Richardière, M.lle Bernstein-Kohan, Ebstein, Higgins e Hogden), ecc. Molte volte l'autopsia di diabetici ha rivelato la presenza di lesioni differenti (emorragie o tumori) in vari punti del sistema nervoso (bulbo, nucleo caudato, pneumogastrico, simpatico addominale o cervicale, ecc.), lesioni che rappresentavano evidentemente buona parte o tutta la patogenesi dell'affezione (Luys, Lépine, Jvan Michael, Frerichs, Harley e Henrot, Lubinoff, Klebs Munk, Hale White, Singleton Smith, Saundby, ecc).

È in conseguenza di tutti questi fatti sperimentali, clinici e anatomo-patologici, che da Claudio Bernard (il quale spiegava il diabete con un aumento morboso della glicogenesi epatica per influenza di centri nervosi) sino ad oggi, nelle oramai innumerevoli teorie che cercano spiegare la natura intima di questa affezione, l' ingerenza del sistema nervoso è tornata in onore parecchie volte. Lo stesso Bouchard ritiene il diabete come un disturbo della nutrizione, che riferisce al sistema nervoso: anche il diabete da spancreazione è stato attribuito a lesione del plesso celiaco (Munk e Klebs), e la stessa spiegazione è stata data perfino ad alcune glucosurie tossiche, come quelle per ossido di carbonio (Richardson, Senff).

*
* *

Volendo portare anche noi un contributo allo studio di questa ingerenza che indubitatamente il sistema nervoso ha nella produzione della glucosuria e del diabete stesso, credemmo utile rivolgere le nostre ricerche a preferenza al nervo pneumogastrico. Oltre ad essere infatti uno dei nervi più importanti dell'economia, perchè provvede all'innervazione di importanti e diversi organi splancnici, oltre ad esercitare un'azione indiscutibile sul ricambio (Cl. Bernard, Provençal, Gréhant, Arthaud e Butte, G. Sée e Gley, ecc.), è pungendo il quarto ventricolo presso l' origine di questo nervo che Cl. Bernard produsse la più classica delle glucosurie sperimentali, ed è con lesioni di questo nervo che Arthaud e Butte avrebbero determinato un vero diabete neurogeneo sperimentale.

Gli animali da esperimento furono i cani. Anche noi, seguendo l'avvertenza di coloro che precedentemente hanno sperimentato sul vago, abbiamo preferito gli animali adulti, sopratutto quando dovevamo praticare la doppia vagotomia, per la nota circostanza che gli adulti, avendo la glottide più ampia, vengono meno presto facilmente asfittici in seguito a tale operazione, e possono in questo modo esser tenuti più lungamente in vita.

---

(1) De Renzi e De Dominicis. *Influenza nervosa sulla origine del diabete.* Rivista clinica e terapeutica. Anno VI.

La vagotomia, tanto quella unilaterale, come quella doppia, fu praticata d' ordinario al collo, nel sito di elezione. Si asportava $^1|_2$ ad 1 centimetro del nervo; si disinfettava e si cuciva: l' animale guariva sempre rapidamente per prima intenzione senza presentare fenomeni generali rilevanti, neppure nelle prime ore dopo l' operazione.

La nevrite sperimentale fu da noi determinata con i mezzi adoperati da ARTHAUD e BUTTE, da MAFFUCCI e da VANNI (iniezioni di polveri inerti e di sostanze irritanti nello spessore del nervo, avvolgimento del nervo con filo di seta) o anche introducendo e lasciando stare a permanenza nel nervo un filo metallico, del quale metodo uno di noi si era avvalso con vantaggio in altre ricerche sul pneumogastrico (1).

Le urine non furono raccolte nelle comuni casse o gabbie in cui si tengono gli animali da esperimento, ma, trattandosi di ricerche delicatissime, furono sempre estratte dalla vescica col cateterismo.

Finalmente per la ricerca del glucosio nelle urine fu adoperata nelle ricerche comuni la prova di Böttger, praticando però la prova della fermentazione nei casi di reazione dubbia, e per le piccole quantità di glucosio.

* * *

Di fronte ai risultati positivi delle esperienze di ARTHAUD e BUTTE e a quelli negativi delle ricerche del VANNI, le nostre ricerche sulla glucosuria da lesioni del vago non ebbero conclusioni esaurienti in proposito. Risultò infatti dalle numerose nostre osservazioni che la recisione di un vago solo non produce mai glucosuria, tranne qualche rara volta la presenza, transitoria, di tracce di glucosio nella urina. Lo stesso risultato si ebbe a constatare in seguito a nevrite prodotta nella continuità del nervo, da un solo lato. Soltanto la nevrite del moncone centrale del nervo indotta (da un lato solo) mercè l'iniezione nello spessore del nervo di olio essenziale di trementina con polvere di licopodio riusciva a dare qualche volta, *ma non in tutti i casi*, una lieve e passeggera glucosuria. La nevrite del moncone periferico non ci ha dato invece mai glucosuria evidente.

Con la lesione bilaterale dei vaghi, con la recisione, cioè, ma soprattutto con la nevrite, il reperto della glucosuria diveniva abbastanza più frequente (sebbene in parecchi casi mancasse o fosse appena accennato). La glucosuria inoltre in queste circostanze era più marcata (raggiungendo persino la cifra di 10-15 gr. p. l.), e più duratura (accompagnando d'ordinario l'animale sino alla morte, che è l'esito comune della lesione bilaterale dei vaghi).

Come si vede, non era agevole trarre da risultamenti così incostanti ed incerti una conclusione qualsiasi che chiarisse il preteso rapporto tra il vago e la glucosuria. Egli è vero che questa si manifestava abbastanza spesso in

(1) BOERI. *Intorno all' influenza del vago sui reni.* Ricerche sperimentali. Riforma medica, nn. 229, 230 e 231, settembre 1896.

seguito a lesione bilaterale del nervo, ma le lesioni bilaterali di questo inducono perturbamenti anatomici e funzionali così gravi e complessi nell'organismo che tale esperimento non poteva a rigor di termini ritenersi quale prova indiscutibile dell'influenza diretta del vago sulla glucosuria. E d'altra parte poi se il reperto uroscopico era per lo più negativo a questo riguardo per le lesioni unilaterali dello stesso nervo, pure non lo era così costantemente e completamente da autorizzare a disconoscere completamente tale influenza.

Stando così le cose, a noi sembrò che pel nostro argomento, anzichè ricercare se una data lesione del sistema nervoso determinasse glucosuria, costituisse un mezzo di indagine più delicato studiare se il sistema nervoso abbia influenza sul limite di distruzione dello zucchero, potendosi così cogliere alcuni stati dell'organismo in cui, per effetto di lesioni del sistema nervoso, se non si arriva alla glucosuria, si produce però un abbassamento del limite di distruzione suddetto, ossia una glucosuria alimentare.

*
* *

È noto come il sangue contenga normalmente delle tracce di zucchero d'uva (0.05-0.15 °/₀), il quale gli perviene dall'intestino dove è introdotto come tale o deriva dalla trasformazione di altri idrati di carbonio. Questo glucosio penetra nel sangue come tale o previa trasformazione in glicogene e relativo ristagno nel fegato. Ora, nonostante tale glicemia fisiologica, nell'urina non si rinvengono che tracce insignificanti di glucosio. Vuol dire che il rene ha la facoltà di trattenere le piccole quantità di glucosio del sangue normale, le quali vengono mano mano distrutte o nel sangue stesso, che ha potere glicolitico (Lépine, Barral), o nei tessuti e principalmente nei muscoli (Zimmer, Monari), come lo prova la glucosuria da curaro, nei quali muscoli il glucosio verrebbe trattenuto come glicogene (Abeles, Boehm e Hoffmann). Bouchard ha dimostrato che nel sangue umano, ad ogni rivoluzione circolatoria completa, si verifica un deficit di 0.2 °/₀ di zucchero, dal che si può calcolare un consumo giornaliero di gr. 1850 di zucchero.

Intanto, anche in condizioni fisiologiche, il tasso normale del glucosio nel sangue può aumentare, senza che perciò il glucosio passi nell'urine. Tale esagerazione della glicemia fisiologica può avvenire per meccanismi diversi, o per una introduzione eccessiva di idrati di carbonio od un assorbimento eccezionalmente rapido da parte dell'intestino per cui nel sangue viene a versarsi nell'unità di tempo una quantità di zucchero superiore alla normale, o perchè, dietro condizioni speciali, dal serbatoio epatico viene ad essere espulsa in breve tempo una quantità eccessiva di zucchero, o perchè il fegato diviene incapace momentaneamente a trattenere il glucosio sotto forma di glicogene e lo lascia passare direttamente e rapidamente nel circolo, o perchè finalmente viene a diminuirsi l'ordinario potere di distruzione del glucosio da parte del sangue e dei tessuti. Vi è dunque nell'organismo una tolleranza per queste condizioni di iperglicemia.

Iniettando nella giugulare di un cane per ogni chilo di peso e per ogni minuto di tempo gr. 0.0025 di glucosio, BOUCHARD ha veduto che questo non passa nell'urina, ciò che vuol dire che l'organismo può distruggere ancora, in condizioni sane, una eccedenza di glucosio calcolata a milligr. 2.5 per chilo e per minuto, cioè a gr. 252 nelle 24 ore per un uomo del peso di kgr. 70.

Tale tolleranza però ha un limite: se la glicemia infatti raggiunge la cifra di 0.25 °/₀ (BERNARD), o di 0.6 °/₀ (LEHMAN, KERSTING, UHLE, v. BECKER), lo zucchero passa nelle urine. Questo limite di tolleranza, che si saggia introducendo nell'organismo diverse quantità di zucchero sino ad avere glucosuria (*glucosuria alimentare* cosiddetta), costituisce quello che si dice *potere di distruzione dello zucchero* di quell'organismo, o, come HOFMEISTER lo ha chiamato, *limite di assimilazione dello zucchero*. Questo limite varia per condizioni differenti anche fisiologicamente; è più basso negli artritici, nei candidati al diabete e tali abbassamenti non sono probabilmente che stati intermedii fra le condizioni normali e il diabete. Probabilmente il diabete consiste nell'esagerazione e nella permanenza di qualcuna delle condizioni sopracitate per cui può aumentarsi il glucosio nel sangue.

*
* *

La glucosuria alimentare è stata studiata da tempo tanto negli animali che nell'uomo. In quanto ai primi, i risultati delle osservazioni al riguardo furono per molto tempo grandemente contradittorî, ciò che deve attribuirsi a diversi errori di metodo, a inesattezza dei mezzi di indagine chimica adoperati, alla scelta degli animali, all'uso fatto di zuccheri differenti (HOFMEISTER). Così vanno spiegate le dissonanze nelle conclusioni a cui vennero BUDGE, BAUMERT, SCHIFF, BECKER, POLLI e altri sperimentando sui conigli, HOPPE, BUDGE, BERNARD, ecc. ricercando nei cani, LECORCHÈ e POGGIALE nei cavalli, e SCHMIDT nei gatti. L'HOFMEISTER (1) portò un po' di luce nell'argomento dimostrando con metodi rigorosi che il limite di assorbimento dello zucchero, come egli lo chiama, varia nelle diverse specie di animali e per le diverse specie di zucchero. Egli stabilì che tale limite per un cane del peso del corpo di chilogr. 2.5–3.6 oscilla nel seguente modo:

Zucchero di canna	10	gr. corrispondenti a	gr.	3.6	per kgr.
» di uva	5-7	»	»	»	2-2.5	»
» di latte	1-2	»	»	»	0.4-0.8	»
Galattosio	$^1/_2$-1	»	»	»	0.2-0.4	»

Non meno numerose sono le ricerche praticate intorno alla glucosuria alimentare nell'uomo. Citiamo qui soltanto di volo quelle di SAVAGE, di BERNARD, di LEHMAN, di KERSTING, di FRERICHS, di KULTZE, di MORITZ, quelle importantis-

(1) HOFMEISTER. *Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten.* Arch. f. Pharm. u. Path. XXV 240, 1889.

sime di WORM-MULLER's (1) e di v. NOORDEN (2), quelle di LINOSSIER e ROCQUE, di POLL, di ALBU, di ACHARD e CASTAIGNE, ecc. Non possiamo passare sotto silenzio, per l'alta importanza che hanno nel nostro argomento, le osservazioni di quegli autori i quali segnalarono con una singolare frequenza la glucosuria alimentare nelle malattie nervose, sopratutto nelle nevrosi, e in special modo in quelle traumatiche, nelle psicosi, nel morbo di Basedow, ecc. Ciò risulta concordemente dai lavori di JAKSCH (3), BLOCH, (4), STRASSER (5), CHWOSTEK (6), da quelli recentissimi di STRÜMPELL (7), STRAUSS (8), JASTROWITZ (9), e VON OORDT (11).

Come si vede, il limite di distruzione dello zucchero nell'organismo è stato studiato in molte condizioni morbose, così clinicamente che sperimentalmente. Clinicamente è stato bene illustrato il rapporto di esso col sistema nervoso, ma, che noi ci sappiamo, nessuno ha studiato il rapporto stesso in modo sperimentale, allo scopo di cercarne la chiave.

Ora ciò sembrava a noi importante di fare, per l'argomento in esame, sperando di sorprendere in questo modo alcuni stati dell'organismo (consecutivi a lesioni del sistema nervoso), che se non conducono addirittura alla glucosuria, vi s'accostano però abbassando il limite di distruzione dello zucchero.

Occorreva anzitutto stabilire il limite normale di distruzione dello zucchero. A questo scopo, piuttostochè somministrare una data quantità di glucosio e dosare quello che compariva nelle urine, preferimmo somministrare gradatamente dosi sempre maggiori sino a raggiungere la minima che dava glucosuria. Fu adoperato il glucosio anidro della fabbrica di Merk. Nelle prime osservazioni esso era somministrato ai cani mescolato con la zuppa; le cifre così ottenute erano molto incostanti e oscillavano in media fra 10 e 13 gr. per kgr., cifra cioè molto superiore a quella di gr. 2-2.5 stabilita da HOFMEISTER. La ragione di tali differenze ci fu suggerita dai lavori di HOFMEISTER stesso, di FUNKE, VON BECKER, BERNARD, SMITH MEADE, ANREP, TAPPENEINER e da quello impor-

---

(1) WORM-MULLER's. *Ausscheiduug des Zuckers in Harn des Menschen nach Genuss von Kohlenhydraten.* Pfluger's Arch. f. die ges. Physiologie, XXXIV Bd. S., 576.

(2) von NOORDEN. *Trattato di patologia del ricambio materiale.* Trad. ital. Soc. editr. Dante Alighieri. Roma, 1895,

(3) JAKSCH. Prager med. Woch., n. 27, 1895.

(4) BLOCH. Zeitschrift f. klin. Med., XXII, H. 4, u. 5, 1893.

(5) STRASSER. Wien. med. Presse, n. 28-29, 1894.

(6) CHWOSTEK. Wiener klin. Woch., p. 251, 1892.

(7) STRUEMPELL. Berl. klin. Wochenschrift, n. 46, 1896.

(8) H. STRAUSS. Münchener medic. Wochenschr., 1897.

(9) JASTROWITZ, Société de médecine interne. Séance du 29 mars, 1897.

(10) von OORDT. Münchener medic. Woch., 1898, n. 9.

tantissimo dell'ALBERTONI (1), dai quali risulta che il limite di assorbimento è maggiore nel digiuno ed è in rapporto col grado di concentrazione della soluzione zuccherina. Noi somministrammo allora la soluzione a digiuno, e costantemente nelle stesse proporzioni di 1 parte di glucosio su 2 di brodo, che gli animali ingerivano volentieri.

Tenemmo inoltre gran conto del precetto di HOFMEISTER, il quale consiglia di non proporzionare senz'altro il glucosio somministrato al peso del corpo in kgr., ma di sperimentare su animali della stessa nutrizione, variando con la quantità di grasso dei medesimi notevolmente il peso del corpo senza che vi sia una ragione perchè debba variare corrispondentemente il limite di distruzione dello zucchero.

Badando a tutte le suddette circostanze, il limite a digiuno e per ingestione divenne alquanto più costante nelle diverse osservazioni, pur rimanendo superiore alla cifra di HOFMEISTER (gr. 2-2.5), perchè ci risultò di gr. 4-6 per kgr. Trovammo invece cifre più basse e più costanti introducendo la soluzione di glucosio (1 p. su 2 di acqua distillata) nel peritoneo e a digiuno. Fissammo così nei cani sani la cifra di gr. 2-2.5 per kgr. Tale differenza va attribuita, secondo noi, all'assorbimento più rapido e più completo da parte del peritoneo.

Passando quindi a studiare le modificazioni che tale limite subisce per lesioni del vago, scegliemmo sempre la via peritoneale, fissando ogni volta, prima dell'esperienza, per ciascun animale il rispettivo limite fisiologico. Trovammo così che tale limite discende sempre per lesioni unilaterali del vago gr. 1-1.50 per recisione o per nevrite del moncone periferico o nella continuità, sopratutto per nevrite del moncone centrale gr. 0.75-1 per kgr.). Tale limite discende poi sempre in modo notevolissimo (gr. 0.50 per kgr.) per lesione bilaterale (nevrite o recisione), quando tale operazione non induce già di per sè stessa la glucosuria. Questi risultati non ci lasciarono alcun dubbio intorno all'influenza che questo nervo esercita sul potere distruttore dello zucchero nell'organismo.

*
* *

Non era senza interesse indagare se questa ingerenza del sistema nervoso sulla glucosuria alimentare spettasse al nervo pneumogastrico in modo affatto speciale, o non a tutti, o a parecchi altri nervi dell'economia, sia direttamente, per azione propria, sia in modo riflesso su qualche centro regolatore di tale funzione. Noi sperimentammo allora nello stesso senso sul nervo sciatico, i cui rapporti con la glucosuria sono stati rilevati dall'esperimento e dalla clinica (glucosuria nella sciatica), ma il limite di distruzione dello zucchero non presentò che qualche volta soltanto un abbassamento mai così notevole come nelle

(1) ALBERTONI. *Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme.* Archives italiennes de biologie, XV, 1891, pag. 321.

esperienze sul vago. L'ingerenza in questione si deve quindi riferire a questo nervo in modo speciale.

* *
*

Ci correva l'obbligo, a questo punto, di stabilire attraverso quale meccanismo il vago spiegasse tale ingerenza. Riferendoci ai meccanismi sopra enumerati coi quali può aumentare lo zucchero nel sangue, bisognava anzitutto ricercare se le lesioni del vago non inducessero, accelerando l'assorbimento intestinale e peritoneale dello zucchero, un temporaneo sovraccaricamento del sangue in glucosio. Bisogna premettere che le poche ricerche sinora praticate intorno all'azione del sistema nervoso sull'assorbimento sono piuttosto negative per quanto concerne il nervo vago (Moreau, Peyer, Bouley, Bernard, Arthaud e Butte). Noi iniettammo, a tale scopo, nel peritoneo di cani sani e con differenti lesioni dello pneumogastrico delle soluzioni di joduro di potassio o di salicilato di soda, e ricercando tali sostanze nell'urina, raccolta mediante un catetere tenuto in vescica a permanenza, non trovammo alcuna differenza evidente nel tempo della eliminazione rispettiva, tra gli animali di controllo e quelli di esperimento, tranne un certo ritardo negli animali con vagotomia bilaterale, dovuto senza dubbio alle condizioni generali più che al vago direttamente. (In questi animali tali sostanze comparivano in vescica 35-40 minuti dopo l'iniezione, mentre nei sani e in quelli con lesione unilaterale comparivano dopo 15-20 minuti). Non è dunque per mezzo di modificazioni dell'assorbimento che il vago spiega la sua azione sul limite di distruzione dello zucchero.

* *
*

La seconda ipotesi che si affacciava alla mente era che il vago agisse sul limite di distruzione dello zucchero mediante rallentamento del consumo di questo nell'organismo. Che la glucosuria sia in rapporto con un rallentamento del ricambio, sopratutto dell'ossidazione, emerge chiaramante dai lavori di Bouchard, Naunyn, Senator, Quinke, Kauffmann, Hédon, Kausch, Henriot e Richet, Bleibtreu, Laulanie, Lépine, Leo, Weintrand e Laves, Stuve, Nerhing e Schmoll. E che lo pneumogastrico eserciti una ingerenza sul ricambio risulta non meno evidentemente dalle ricerche di Bernard stesso, di Provençal, Germain Sée e Gley, e Arthaud e Butte. Ma noi potemmo escludere anche questa ipotesi per mezzo delle osservazioni seguenti: Introducendo lo zucchero per la via ipodermica potemmo fissare per questa via il limite di distruzione dello zucchero ad una cifra media di 4 gr. per kgr. Ebbene tale cifra non presentò mai modificazioni rilevanti per lesione del vago (tranne sempre le bilaterali); mentre se l'abbassamento del limite riscontrato adoperando la via peritoneale fosse dovuto ad azione del vago sul ricambio, lo si sarebbe dovuto riscontrare qualunque fosse la via di somministrazione dello zucchero.

.
. .

Il fatto soprariferito, che cioè le lesioni dello pneumogastrico abbassavano il limite di distruzione a preferenza allorchè si adoperava la via peritoneale, ci conduceva ad una terza ipotesi, che cioè nella spiegazione dell'ingerenza del vago su tale limite, ci entrasse il fegato.

È probabile infatti che la differenza tra il limite di distruzione dello zucchero introdotto nel connettivo e quello dello zucchero introdotto nel peritoneo sia dovuta al passaggio di una parte di quest'ultimo (quello introdotto nel peritoneo) attraverso il fegato, dove sarebbe trattenuto e trasformato. L'importanza del fegato nel ricambio dello zucchero nell'organismo è messa fuori dubbio da ricerche antiche e numerose (Bernard, Kühne, Tscherinoff e Brücke, Dalton, Bock e Hoffmann, Delprat, Chitteuden e Lambert, Girard, Dickinson, Zimmer, Tscherinoff e Séegen), molte delle quali misero anzi la funzione glicogenica del fegato sotto la dipendenza del sistema nervoso (Filehne, Laffont, Hauffmann, Morat e Dufourt, Cavazzani, Soldaini).

Le stesse glucosurie tossiche vennero riferite al fegato (Lagendorff, Pavy, Sen ff, Araki, Zuntz, Hoppe-Seyler, Araki Zillesen, Irisanow). Lo stesso diabete da estirpazione del pancreas è stato recentemente spiegato mediante i rapporti anatomici e fisiologici che intercedono fra pancreas e fegato (Arthaud e Butte, de Dominicis, Montuori, Kauffmann, Silvestri). Altri fatti concorrono a provare come il fegato abbia la sua parte importantissima nella produzione della glucosuria quali la glucosuria riscontrata per obliterazione della vena porta col metodo di Orè (Bernard), per l'immissione del sangue della vena porta nella vena renale (Pavy), per l'obliterazione della vena porta (de Dominicis), per la fistola di Eck (Filippi) nella steatosi epatica (Soikowski, Lehman, Luchsinger, Parrot, Robin, Gaube, Roger).

Vanno, ancora ricordate le osservazioni sulla glucosuria alimentare nell'uomo, le quali dimostrano sempre più il rapporto tra la glucosuria e le condizioni del fegato (Andral, Gintrac, Frerichs, Muench e Tscherinow, Leudet, Colrat, Couturier, Lépine, Gobee, Bouchard, Jaksch), pur considerando che i risultati di altri osservatori furono al riguardo incerti e qualcuuo addirittura negativo (Quincke, Robikeaud, Valmont, Vulpian e Raymond, Hardy, Moscatelli, Roger, Kraus e Ludwiv, Colasanti, Linossier e Rocque, Bloch, Strasser). Finalmente importa rilevare dagli studio recenti sull'opoterapia epatica (Gilbert e Carnot, Jousset, Vidal, Mairet e Vires) come questa diminuisca la glucosuria.

Che anche l'abbassamento del limite di distruzione dello zucchero per lesioni del vago si esplicasse mediante un'azione di questo sul fegato, poteva dimostrarlo dunque già il fatto che tale abbassamento si verificava introducendo lo zucchero per la via peritoneale, una via la quale permetteva probabilmente ad una parte dello zucchero di passare pel fegato. Ma non era questa osservazione

esente da obbiezioni. Anche strano era il fatto che per la via sottocutanea il limite si mostrasse di 4 gr. per kgr., mentre per quella peritoneale era di 2-2.5 soltanto; ma ciò si può spiegare con l'assorbimento più rapido e completo da parte del peritoneo.

Noi eliminammo queste differenze nelle condizioni di assorbimento scegliendo la via endovenosa, la quale presenta a questo riguardo anche nel campo sperimentale molti di quei vantaggi (assorbimento sicuro, rapido, completo) che, per opera del BACCELLI, ne fecero un ritrovato così geniale nel campo terapeutico. Riferiamo qui in uno specchietto le cifre dei limiti rispettivi secondo le diverse vene adoperate.

Cane del peso di kgr. 5.000 (peso del sangue 384 gr., calcolando la massa di questo eguale ad $^1/_{13}$ del peso del corpo).

	LIMITI PER LA VENA GIUGULARE			LIMITI PER LA VENA INTESTINALE		
	per Kg. del peso del corpo	in toto	Proporzione del glucosio del sangue corrispondente al limite.	per Kg. del peso del corpo	in toto	Proporzione del glucosio del sangue corrispondente al limite.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Cane di controllo (senza lesione del vago)	0,15-0,20 (spesso anche molto meno)	0,75-1	0,195 °/o-0,260 °/o	0,50	2,50	0,651 °/o
Cane di esperienza (con neurite del moncone centrale del vago)	id.	id.	id.	0,35	1,75	0,455 °/o

Ne risulta, come si vede, non solo che il limite nei cani sani è più basso per la via della giugulare che per quella delle vene intestinali (il cui sangue deve attraversare il fegato), ma ancora che la lesione del vago non modifica il limite per la vena giugulare, mentre diminuisce quello per la vena peritoneale. Tutto questo depone abbastanza chiaramente in favore dell' ingerenza del fegato.

* * *

Una riconferma di tale asserzione l'avemmo determinando un'alterazione del fegato mediante la legatura del coledoco, la quale induce nel parenchima dell'organo delle modificazioni istologiche (MEYER, LEYDEN, CHARCOT e GAMBAULDT, SOLOWIEFF, BEALE, HANOT) le quali si ripercuotono sulla rispettiva funzione gligogenica (DASTRE e ARTHUS, GOLOWIN, J. WIKHAM, LEGG, VITTICH KULTZ e FRERICHS). Qualche contraddizione che si rileva in proposito nelle conclusioni sulla glucosuria alimentare nell'uomo (KUELTZ e FRERICHS, ZIMMER, ROGER, GAUS,

Finkler, Robineaud, von Noorden) non distrugge i risultati positivi ottenuti negli animali, potendo darsi che il fegato degli uomini itterici sia meno intollerante per l'accumulo del glicogene che quello dei conigli o dei cani (von Noorden).

Noi potemmo constatare che per alterazioni epatiche determinate mediante legatura del coledoco il limite di distruzione dello zucchero per la via peritoneale discende dalla cifra normale di gr. 2-2.50 fino a gr. 1–1.50, nello stesso modo, cioè, che per lesione del vago.

*
* *

Vogliamo finalmente raggruppare qui alcune osservazioni le quali concorrono a dimostrare l'influenza del sistema nervoso sul limite di distruzione dello zucchero. Per altre nostre ricerche avemmo l'occasione di sperimentare su parecchi cani con estirpazione parziale o totale del pancreas, i quali non presentavano glucosuria. In questi cani il limite di distruzione dello zucchero si presentava considerevolmente più basso che nei sani: bastava infatti iniettare loro nel peritoneo gr. 1-1.50, taiora anche meno, di glucosio per kgr., per determinare la glucosuria. Orbene, in questi animali le lesioni del vago che nei cani sani non bastavano a dare glucosuria, la producevano invece costantemente.

*
* *

Da quanto abbiamo sopra esposto ci crediamo autorizzati a trarre le seguenti conclusioni:

1. Le lesioni unilaterali del vago (recisione o nevrite) non inducono quasi mai una glucosuria evidente, tranne la sola nevrite del moncone centrale che induce *qualche volta* una leggera glucosuria.

2. La lesione bilaterale del vago (recisione o nevrite) induce spesso una discreta glucosuria (10-15 gr. p. l.) la quale più che al vago per sè stesso è da attribuirsi alle gravi condizioni generali che conseguono alla doppia vagatomia.

3. Il limite di distruzione dello zucchero nei cani è normalmente di gr. 10–13 per kgr. per ingestione durante il pasto; di gr. 4–6 per ingestione, a digiuno; di gr. 2-2.5 per iniezione nel peritoneo; di gr. 4 per iniezione sottocutanea: di gr. 0.15-0.20 per iniezione nella giugulare; di gr. 0.50 per iniezione nella vena intestinale.

4. Detto limite per la via peritoneale si abbassa notevolmente per le lesioni del vago (gr. 1-1,50), sopratutto per nevrite del moncone centrale (gr. 0.75-1).

5. Tale effetto deve riferirsi in modo speciale al nervo pneumogastrico perchè non lo si determina per lesioni di altri nervi, come dello sciatico.

6. Questa azione del vago non può spiegarsi per influenza dello stesso sull'assorbimento, giacchè soluzioni di ioduro di potassio o di salicilato sodico iniettate nel peritoneo vengono emesse con l'urina senza differenza di tempo tra i cani di controllo e quelli con lesioni del vago.

7. Non si deve neppure riferire detta azione a rallentamento del ricambio, a diminuita distruzione dello zucchero, perchè il limite in questione dovrebbe abbassarsi, in seguito alle lesioni dello pneumogastrico, qualunque sia la via di introduzione dello zucchero, mentre per la via sottocutanea rimane invariato (4 grammi).

8. Si deve invece spiegare l'ingerenza del sistema nervoso nella distruzione degli zuccheri per mezzo del fegato perchè il limite nei cani sani si rivela molto più basso iniettando lo zucchero per la via della vena giugulare che per quella delle vene intestinali (il cui sangue deve attraversare il fegato), e sopratutto perchè le lesioni del vago non modificano il limite stesso per la vena giugulare, mentre lo abbassano per la vena intestinale.

9° Le alterazioni sperimentali del fegato (come, ad esempio, per la legatura del coledoco) inducono anch'esse un abbassamento del limite in quistione, come le lesioni del vago, e ciò conferma la conclusione precedente.

10° Negli animali spancreati parzialmente o totalmente, che non hanno glucosuria, il limite suddetto è abbassato, e le lesioni dello pneumogastrico inducono la glucosuria, che nei cani sani non bastano a determinare.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. TRIMANI *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° novembre 1898. Vol. V-M (Fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma

diretta dal prof. R. CAMPANA

STUDIO CLINICO E CRITICO

sulla tubercolina antica e la tubercolina T. R.

del dott. **MICHELE BROCCHIERI**, assistente di Clinica

Ci siamo proposti di studiare nuovamente gli effetti della tubercolina antica e dei nuovi preparati di tubercolina nel lupus e nelle malattie tubercolari della pelle, tenendo presente gli effetti di questi medicinali innanzi alla sepsi, che può soventi complicare una manifestazione tubercolare; sapendosi quanta parte prenda, questa sepsi, ad aggravare e, soventi, a rendere presto mortale la tubercolosi degli organi interni; abbiamo pure fatte già note altrove alcune nostre osservazioni sperimentali sui prodotti attivi, che possono trovarsi nel bacillo tubercolare messo a confronto col bacillo leproso.

I. Osservazione clinica. — Tubercolosi cutanea e delle mucose (Letto n. 17).

L. Pasqua, di anni 27, da Atina, è figlia di Luigi e della fu Rosa S. La mamma morì in un parto e l'inferma assicura che non ebbe malattie pulmonali: il padre ha goduto sempre e gode ottima salute; un fratello ed una sorella dell'inferma, viventi, non hanno sofferto malattie. Nessuna malattia riferibile alla presente infermità nei parenti della medesima.

L'inferma a 17 anni ebbe il morbillo, e fu mestruata a 18 anni; prima dei 17 anni non ebbe mai malattie. Girovagando per guadagnare da vivere col suonare l'organino, fu sedotta da un signore, col quale convisse e che la rese incinta. Durante la gravidanza, ella dice di avere contratto una malattia, che qualifica scolo di pus biancastro dalle vie genitali. Qualche tempo prima del parto, l'inferma cominciò a tossire, avea febbre serotina, sudori notturni, ed espettorazione simile a quella che ha ora. Partorì a termine un feto che morì dopo 16 giorni. Un mese dopo il parto l'inferma fu presa da febbri di diversa natura, e forse anche malariche, che le durarono circa due anni. Da allora fino ad ora, non ha più avuto mestruazioni. Lo scolo di cui parla non cessò mai, e poco dopo il parto cominciarono quelle lesioni presso l'ano, che tuttora si osservano. In questo periodo di tempo, 7 anni circa, l'inferma dice di avere avuto quasi sempre febbre abbastanza evidente, col brivido ora al mattino ora alla sera. Due anni or sono venne all'ospedale di S. Gallicano, dove fu medicata, a quanto dice, localmente con acido salicilico, jodoformio e calomelano.

Stato presente. — Lo stato di nutrizione generale dell'inferma si presenta molto scaduto; l'aspetto è quello di una persona emaciata e sofferente; intorno agli occhi si nota un cerchio bluastro molto accentuato: un po' al disotto del normale è lo sviluppo generale. La cute si presenta pallida, di un colorito giallo sporco, sottile, floscia; le mucose visibili molto pallide; scarsissimo è il pannicolo adiposo e flaccide sono le masse muscolari, che presentano una ipotrofia rilevante. Giallo sporco è il colorito del viso, e sul collo e sulla regione anteriore del torace la cute si presenta punteggiata da macchie di varia grandezza, e di un colorito bruno giallo più o meno accentuato; le quali non dispaiono con qualsiasi mezzo di trattamento. Il reticolo venoso sottocutaneo è abbastanza appariscente; le mani, un po' cianotiche, nella regione dorsale mostrano anche alcune delle dette macchie. Nelle regioni interne delle cosce, e un po' meno nelle posteriori degli avambracci, la cute presentasi marezzata, da screziature brunastre a rete, anch'esse indelebili a qualsiasi mezzo di trattamento.

Pochissimi peli biondi nella regione del pube. La vulva è quasi infantile, tanto per lo sviluppo, come per poco allontanamento delle labbra fra sè. Sul perineo, presso l'angolo inferiore della vulva, e, più in basso, fino intorno all'ano, da dove, poi, si estendono nell'interno dell'ano, si osservano tre soluzioni di continuo ulcerate, due a sinistra più ampie, ed una a destra. Di quelle a sinistra, la superiore ha questi caratteri: si estende dalla forcella verso il perineo per una stria larga 2 cm. e lunga circa cm. 2 e mezzo; la ulcerazione inferiore comincia da 1 cm. di distanza dalla prima, e va a sinistra, a semiluna, ad invadere il contorno anale, ed anche un po' a destra, mantenendosi larga circa 2 cm. estendendosi nell'interno dell'ano per un tratto non determinabile, non essendo possibile, nello stato dell'inferma, introdurre uno speculum ani. Del resto lo sfintere esterno è rilasciato, tanto che la più lieve dilatazione delle natiche fa vedere un cono anche assai ampio e profondo. Dall'ano esce essudato purisimile sanguinolento. Le due ulcerazioni descritte, non molto profonde, hanno margini lievemente sollevati, non induriti, arrossiti, limitati all'esterno da un sottile alone biancastro, che li divide nettamente dal resto della cute, che è nerastra pigmentata; verso il fondo dell'ulcerazione i margini van muorendo gradatamente, secondo una linea qua e là dentellata; il fondo dell'ulcerazione è poco avvallato, d'un colorito giallognolo, cosparso di piccole granulazioni carnose, qua e là di un colorito più accentuato in roseo; esso fondo è coperto di una essudazione biancogiallastra, abbastanza fitta, aderente, che si accumula più di tutto verso le parti più declivi, verso il contorno anale, il quale è invaso dalla ulcerazione inferiore. Quella che si osserva a destra comincia circa mezzo cm. più in alto della sinistra superiore, sulla faccia esterna del gran labbro, ed in questo punto, è un

po' più larga della corrispondente sinistra; ma, scendendo in basso si va restringendo e s'arresta presso il contorno anale; solo nella porzione superiore il fondo è più scavato che a sinistra. L'esame microscopico dell'essudato biancastro, raccolto su queste soluzioni di continuo, fa notare presenza di leucociti alterati, di detrito, di forme varie di schizomiceti, colorabili con qualsiasi colore alcalino di anilina; nonchè scarsi bacilli tubercolari, visibili colla tinzione alla Ehrlich.

L'esame del resto della vulva mostra la mucosa pallida, bagnata da siero sanguinolento. La vagina è bagnata da siero sanguinolento scarso. Il muso di tinca ha epitelio eroso. Le pareti dell'ano, come si è in parte accennato, presentano una vasta ulcerazione con perdita di sostanza, che parte dal contorno anale, da quelle altre ulcerazioni già descritte nel perineo, e si estende nel retto, molto su, rivestendo i caratteri delle ulcerazioni perineali descritte.

Capelli sottili, poco lunghi e scarsi, normalmente impiantati. I denti che la malata ancora ha, sono assai mal conservati; s'osserva un diastema fra gli incisivi mediali superiori; e, sempre nella mascella superiore, l'incisivo mediale di destra ed il laterale pure di destra si presentano spezzati da causa meccanica.

Nella regione crurale di destra si palpano glandole linfatiche grosse come un cece, un po' dure, indolenti alla pressione. Se ne palpano pure nelle regioni inguinali, un po' più a destra che a sinistra, come un nocciuolo di oliva. Nel resto del corpo nulla si osserva nell'apparecchio linfatico.

Organi interni. — Torace: All'ispezione il torace si presenta normalmente conformato, ma molto denutrito, con mammelle poco sviluppate, cascanti, flaccide; il tipo del respiro è costo-addominale, con prevalenza però dell' addominale; posteriormente, molto accentuate sono le spine delle scapole e le apofisi spinose vertebrali. Le fosse sopra- e sottoclavicolari di sinistra sono leggermente più avvallate che quelle di destra. Alla percussione si nota anteriormente un suono polmonale non così elevato e chiaro come nell'ordinario, specialmente nelle fosse sottoclavicolari, che si smorza poi di più nelle sopraclavicolari; posteriormente il suono è un po' ridotto nelle fosse sopra-spinose. All'ascoltazione si sente, anteriormente e posteriormente, in corrispondenza degli apici polmonari murmure vescicolare aspro e prolungato all'espirazione; a sinistra, quasi soffio bronchiale, ma meno rude, con qualche sibilo a tratti. A destra pure murmure aspro e prolungato all'espirazione.

Il cuore è in posizione normale; la punta batte al 5° spazio intercostale. Deboli ne sono i toni. Facilmente compressibili le arterie accessibili all' osservazione; polso debole.

L'espettorazione dell'inferma ha tutto l'aspetto di sputi nummulari, con qualche traccia di sangue alle volte. L'esame microscopico mostra dei leucociti, detrito, fibre elastiche, ma niente bacilli tubercolari.

Addome. — L' addome mostrasi un po' tumido, date le condizioni generali dell'inferma, con smagliature di gravidanza. Molto scarso ne è il pannicolo adiposo, e la pelle è sollevabile in pliche larghe e sottili.

Alla palpazione l'addome si contrae frequentemente, ed è dolente in ispecial modo presso la linea mediana: ha un certo grado di durezza: al momento dell'esame è meteorico, non presenta tracce di liquido.

Fegato e milza sono in posizione e limiti quasi normali, essendo lievemente tumida la milza.

Sistema nervoso. — L'inferma mostrasi apatica, d'intelligenza tarda, poco atta a coordinare le idee; e per farla spiegare bisogna suggerirle le idee; non sa fare un racconto cronologicamente e logicamente ordinato. Niente a carico della sensibilità generale. Niente riguardo agli organi dei sensi specifici, salvo che la pupilla di destra è più ampia di quella di sinistra.

Funzioni. — L'inferma accusa grande debolezza, prostrazione di forze; ha

poco appetito, ma digerisce sufficientemente bene quello che mangia. Ora ha diarrea con materiali fecali liquidi, in parte indigesti, muco e detriti.
Le urine hanno un peso specifico di 1020, reazione acida, colore giallo sporco, aspetto torbido, sedimenti e albumina in tracce.

Annotazioni sull'osservazione clinica. — In questa inferma furono iniettati 164 milligr. di tubercolina, in 24 iniezioni, a dosi diverse, incominciando da 1 milligr. e giungendo fino a 10 milligr., e ad intervalli di tempo non stabiliti. Si ebbe sempre elevazione di temperatura, la quale solamente due volte non raggiunse i 38 gradi, ma, nelle rimanenti, li superò sempre, e solamente una volta, dopo la prima iniezione, raggiunse fino i 40°. Il massimo di temperatura si è avuto per lo più dopo 17 o 26 ore, da che era stata fatta l'iniezione.

La reazione generale è stata quasi sempre identica (tra i 38° e i 39°, ma raramente ha raggiunto i 39°), nè ha oscillato per la dose diversa di tubercolina, nè per la distanza, che ha separata l'ultima dalla prima iniezione. Peraltro il più delle volte, appena fatta l'iniezione, si è veduta la temperatura abbassarsi, e passò qualche ora prima che tornasse a raggiungere il grado primitivo.

Le pulsazioni e le respirazioni andarono sempre di pari passo colla temperatura. La malata, quando fu assoggettata alla cura, era costretta a tenere sempre il letto, perchè sempre in istato febbrile, invece ora sta in piedi la maggior parte della giornata; è cessata la febbre ed il peso del corpo è cresciuto sensibilmente; perchè, mentre quando fu assoggettata alla cura pesava kg. 38, ora ne pesa 44, di più la diarrea si è mitigata; e la lesione caseosa si è trasformata in una piaga superficiale pallida. Vi ha certo influito la buona alimentazione, la conveniente igiene locale; ma queste non erano bastate per lo passato senza l'uso tubercolinico.

II Osservazione clinica. — **Lupus del naso e gota sinistra con sepsi cutanea.**

M. Letizia, di anni 15, di Giuseppe, da S. Martino al Cimino. Nell'ottobre 1893 le comparve una piccola eruzione sul labbro superiore corrispondentemente alla narice sinistra, di colore rosso, e che dava molto prurito, per cui l'inferma era tratta a grattarsi. Al grattamento dava facilmente sangue, in piccola quantità, che presto si arrestava. L'eruzione si andava sempre più ingrandendo, e, dopo quattro mesi, venne affetta anche nella narice di sinistra, da cui il male si propagò, dopo poco tempo, alla superficie del naso. Contemporaneamente si veniva sviluppando una eruzione alla regione zigomatica di sinistra, che avea i caratteri dell'altra. Da due mesi, poi, l'eruzione avrebbe preso lo sviluppo che presentemente si nota.
L'inferma non è mestruata.
Stato attuale. — Di nutrizione mediocre, sviluppo scheletrico un po' deficiente, colorito delle mucose visibili roseo pallido, quello della cute pallido sporco.
Nella faccia un'eruzione nodulo-crostosa invade i due terzi inferiori del naso, e si estende fino al 3° esterno del labbro superiore sinistro e nella regione geniena e zigomatica dello stesso lato. Le croste sono secche e dure, ed umide e molli, puriformi, giallo sporche e rossastre, alcune con tendenza al

bruno, ed altre di un colorito bianco sporco, e durezza coriacea, che asportate danno luogo a gemizio sanguigno abbondante. Tanto in questi tratti, scoperti violentemente, come in altri tratti scoperti spontaneamente, si vedono delle granulazioni carnose di un rosso fosco, di una grandezza variabile, che va da quella del grano di miglio a quella del chicco di riso. L'eruzione non è continua in tutta la sua estensione, ma mostra una interruzione. Nella parte periferica dell'eruzione si vede un tratto di pochi millimetri, che fa continuazione col resto dell'eruzione, privo di croste e di essudato purisimile, il quale si presenta come un leggiero rilievo roseo, di consistenza più molle della cute sana vicina; ha superficie levigata, ricoperta di epitelio, qua e là interrotta da qualche piccolo sollevamento papuloide, coi caratteri del resto del margine descritto. L'eruzione, che occupa i due terzi inferiori del naso, in una placca rotondeggiante, mostra una superficie tutta a rilievi, che la fa rassomigliare ad una mora, ed è umida. Non ha caratteri identici quella parte di eruzione che occupa il labbro superiore sinistro, perchè, ricoperta da croste dure e nerastre, ha una superficie più equabile ed è meno untuosa. Sulla eruzione geniena l'eruzione ha forma differente e grandezza maggiore, e la superficie è disseminata di piccole granulazioni carnose e di croste. Sulla regione zigomatica ha la grandezza di una moneta da 2 cent., ricoperta di squame dure, giallo sporche e secche. Un nodulo crostoso di colorito bianco sporco, duro, secco, di una grandezza di poco superiore ad una moneta di 1 cent. si trova anteriormente alla regione masseterina.

Il naso è schiacciato. Il setto nasale, con la specillazione, si vede non perforato, ma presenta una superficie scabra per lesione ulcerosa, la quale dà facilmente sangue misto a materiale purisimile.

Tutta l'eruzione del volto è contornata da un alone rosso bluastro, il quale si continua nelle eruzioni più vicine da una eruzione all'altra.

Il cellulare sottocutaneo non è abbondante, ma non alterato se non in corrispondenza dei tratti descritti, dove il tratto di cute alterato non è mobile nei suoi differenti strati e quasi immobile nel tessuto sottocutaneo.

I muscoli non sono molto sviluppati, e il sistema osseo e le articolazioni non presentano nessuna alterazione.

Sistema linfatico. — Sotto la mandibola a destra, e a sinistra, e in entrambe le regioni laterali del collo, colla palpazione, si trovano delle glandole ingorgate di una grandezza che varia tra il cece e l'avellana, a superficie liscia, spostabili, indolenti e duro-elastiche. Se ne rinvengono pure nella regione laterale del collo del lato opposto, in minor numero e cogli stessi caratteri delle precedenti.

L'esame microscopico di un piccolo brano di tessuto dà presenza di un fitto granuloma flogistico dermico. La cultura dei prodotti delle croste ha dato sviluppo di stafilococchi piogeni aureo, albo e di uno streptococco anaerobio facoltativo.

Annotazioni sull' osservazione clinica. — In quest' inferma s'iniettarono 31 milligr. di tubercolina in 10 iniezioni, per quattro volte di seguito, fatte a dosi crescenti, e poi a dosi alternate, piccole e grandi, e infine a dosi uguali, come si può vedere dal quadro n. 15. S'ebbe reazione generale, in molti casi molto notevole, e il fastigio febbrile s'ebbe sempre dopo uno spazio di tempo che variò tra le 12 e le 24 ore; ma mentre nelle prime tre iniezioni l'elevazione termica graduale si verificò subito dopo iniettato il liquido, nelle altre fu sempre preceduta da un abbassamento termico notatosi subito dopo due ore dall' iniezione,

abbassamento che oscillò tra decimi di grado. Le forze del respiro e del polso andarono sempre parallele col decorso della temperatura.

Peraltro, anche in questo caso, si vede che l'organismo si abitua alla tubercolina, perchè mentre alle prime quattro iniezioni, fatte a dose crescente, si nota una reazione termica notevole, che crebbe gradatamente in proporzione della tubercolina iniettata; nelle altre iniezioni successive l'organismo reagì debolmente, anche a quelle stesse dosi, cui già reagì con temperatura molto elevata.

L'inferma, quando era presa da febbre, era abbattuta, accusava cefalea e qualche volta brividi; nel torace si notava un mormorio vescicolare aspro e prolungato all'espirazione con qualche piccolo rantolo umido, alla base del polmone sinistro e sulla regione scapolare dello stesso lato.

Localmente si notava tumefazione e arrossimento, che spesso, oltrepassando la parte affetta, formava nell'intorno un alone di circa un centimetro e mezzo; altre volte si notava un leggiero eritema, e tal'altra una dermatite reattiva locale con turgore ed essudazione libera sierosa.

Dopo la cura si è ridotto molto il processo che rendeva il naso deforme, e la regione zigomatice del notevole granuloma ricoperto da tessuto corneoide. Col finire della dermatite, il catarro del naso e gli essudati da esso derivati sono diminuiti, le narici si sono dilatate e l'organo ora funziona normalmente. Lo stato generale è migliorato, perchè l'inferma è cresciuta di peso. Con questa cura e colla consecutiva cura chirurgica, l'inferma è uscita dalla Clinica quasi guarita. Nessuna nuova localizzazione. Nessuna estensione del male.

III Osservazione clinica. — **Lupus nodulare, con vaste cicatrici da cure chirurgiche.**

B. Emilia, di Stefano, di Roma. Nell'inferma gravemente affetta da lupus da anni, già abituata alla tubercolina, perchà vi fu largamente assoggettata nel 1890, appena conosciuta la scoperta del Koch, la reazione tanto locale, come generale, quando si ebbe, fu debole; e la curva termometrica molto irregolare. La quantità di tubercolina iniettata in nove riprese, a dose crescente, ammontò a 35 milligrammi; due volte sole fu seguita da reazione, la prima volta dopo la seconda iniezione di una dose di 2 milligrammi, la seconda volta, dopo la quarta iniezione di una dose di 3 milligrammi. Appena fatta l'iniezione, per sette volte consecutive, si è osservato un lievissimo abbassamento nella curva termometrica, che per due volte è stato seguito, dopo 12 ore nella prima, e dopo 16 nella seconda, da un'elevazione; ma nelle altre cinque volte si è avuta subito una curva discendente, tipo di calorico normale, che si è mantenuta tale per uno spazio di tempo che ha variato tra le tre e le ventiquattro ore. Solo nelle due ultime iniezioni, una di 6 milligrammi e l'altra di 7 milligrammi, si è avuta, dopo due ore, una elevazione di temperatura di un decigrammo nella prima e di 2 decigrammi nella seconda.

Tanto l'elevazione che l'abbassamento di temperatura ha oscillato sempre tra 5 decigradi e un grado. Le pulsazioni e le respirazioni sono andate di pari passo colla curva termometrica.

Sulla parte affetta, durante la reazione, l'inferma avvertì dolore lieve con senso di bruciore; quà e là poi in diversi punti si notava gemizio di materiale purisimile, eritema, turgore limitato. Questo stato è durato un giorno, anche meno; poi è finito con avvizzimento della parte, col distaccarsi di qualche squamella epidermica sottile floscia e con mediocre grado di pallore della cute già lesa. Le stesse cicatrici da operazioni si sono fatte più molli, più flosce, e sono rimaste tali anche dopo che l'inferma è stata assoggettata a nuove cure chirurgiche locali, perchè sul campo della cicatrice si vedeva sorgere qualche nuovo infiltrato luposo circoscritto o diffuso.

IV OSSERVAZIONE CLINICA. — Lupus.

O. Angelo, di Mariano, da Norcia, pastore. Nulla rilevasi dalle notizie gentilizie dell'infermo che abbia relazione colla presente infermità.

A 13 anni si vide tumefare la guancia sinistra, con senso di prurito: tumefazione che, scomparsa senza alcuna cura, ricomparve in seguito per terminare in suppurazione.

Vicino a questa, altre eruzioni, a mano a mano, vennero sorgendo sul volto e sul dorso della mano sinistra e della corrispondente regione del polso, del dorso del piede sinistro e del polso della mano destra.

Stato attuale. — L'individuo è di costituzione scheletrica regolare, ha masse muscolari sofficientemente sviluppate e pannicolo adiposo sottocutaneo scarso.

Nel volto dell'infermo si nota un'eruzione nodulo-cicatricea che prende tutto il naso, la guancia di sinistra ed invade le parti vicine fino all'orecchio, e in basso, il collo, fino al muscolo sternocleidomastoideo, a tre dita al di sopra della clavicola sinistra; e innanzi ed in basso, si estende fino al mento, e in alto e in avanti, invade completamente il naso e si porta alle regioni zigomatica e geniena di destra. Nell'orecchio, il lobulo, il trago e l'antitrago, l'elice e l'antelice sono stati quasi distrutti, e la cartilagine residua, in gran parte ricoperta da cicatrici e squame secche, sottili e biancastre.

Nella regione laterale del collo, lungo e innanzi allo sternocleidomastoideo, si nota un'eruzione nodulare, con noduli grossi da un cece ad una noce avellana, duri, spostabili, ricoperti da croste piccole, secche, biancastre. Tutta la guancia sinistra è di un colore rosso oscuro, ed ha la cute ispessita e poco spostabile. Il naso è ricoperto da squame, da noduli, alcuni sviluppati, altri atrofici, ed è accorciato per distruzione in parte delle pinne e del setto. La palpebra inferiore è raccorciata, ectropica, per cute con cicatrici e noduli come quelli del resto del volto. La mucosa corrispondente è arrossita, turgida e scabra.

Anche ricoperte di squame, dai caratteri detti, sono le regioni geniene e zigomatica di destra. La parte ulnare del dorso della mano sinistra è ricoperta, nella sua parte dorsale verso il margine esterno, e in corrispondenza del mignolo e dell'anulare, da eruzione nodulo cicatricea, e da croste dai caratteri già descritti. La restante parte ha cute ispessita, poco spostabile, di colore rosso oscuro.

In corrispondenza della porzione estensoria del polso della stessa mano, si notano due eruzioni nummalari, ricoperte di croste come sopra, della grandezza di una moneta da dieci centesimi l'una e da cinque centesimi l'altra. Vi sono poi, tanto nella parte estensoria che flessoria del polso, delle cicatrici lucenti, alcune superficiali, altre profonde. Altre cicatrici identiche si rinvengono poi nella parte radiale del polso destro e nel dorso del piede dello stesso lato, in corrispondenza del primo e secondo dito.

Torace. — Nella regione scapolare di sinistra, vicino all'angolo della sca-

pola, alla percussione si nota che è diminuita la risuonanza polmonale, e alla ascoltazione si odono rantoli rari a piccole bolle, e murmure vescicolare indebolito e prolungato all'espirazione.

A destra, nella regione sottoscapolare, s'ode un mormorio vescicolare aspro. Espettorato muco-purulento con scarsi bacilli tubercolari.

Annotazioni sull'osservazione clinica. — Su questo infermo furono iniettati 6 milligm. di tubercolina, in tre riprese e a dose sempre crescente. Si ebbe reazione che giunse fino a 39° nella prima iniezione di un milligm. dopo 18 ore; fino a 38°.3 nella seconda di 2 milligm. dopo 42 ore; e fino a 38°.5 nella terza di 3 milligm., dopo 14 ore.

Anche in questo malato abbiamo potuto vedere che l'organismo si abitua alla tubercolina, perchè il massimo di temperatura che si ebbe dopo la prima iniezione non si è più avuto nelle altre, quantunque fossero di una dose doppia e tripla.

Localmente si notava arrossimento della parte affetta, con leggiera tumefazione, dopo la prima iniezione, che diventò notevole dopo la seconda ed eritematosa dopo la terza.

Quando fu trasferito all'ospedale di S. Gallicano, per la chiusura della Clinica, non si notava in lui alcuna nuova localizzazione; il turgore del lupus del volto era diminuito, così pure l'indurimento delle parti affette. Nei polmoni, ripristinato lo stato fisico come prima dell'iniezioni; anzi un murmure vescicolare normale, mentre nell'entrare in Clinica dell'infermo, questo murmure era affievolito e faceva notare un prolungamento di esso nella espirazione.

V. Osservazione clinica. — **Lupus nodulo ulcerante della faccia e degli arti; tubercolosi sottocutanea ed ossea con soluzioni di continuo settiche.**

Angela del fu Giuseppe e della vivente Francesca M., di Albano, di anni 22. Perdè il padre per una malattia di petto. I fratelli e la sorella godono buona salute. All'età di otto anni, dietro un leggero trauma, le sorse una eruzione umida, che partendo prima dal lobulo dell'orecchio di destra, si estese poi man mano nel collo, causando la suppurazione di molte glandole cervicali. In seguito l'eruzione invase la regione clavicolare di destra, il braccio dello stesso lato, la gola destra e quindi la sinistra. Da un anno l'eruzione prese a generalizzarsi colla distribuzione che ha presentemente.

L'inferma non ha sofferto altre malattie.

Stato attuale. — Lo stato generale di nutrizione dell'inferma è deficiente, lo sviluppo scheletrico per la sua età, è piuttosto scarso, specialmente nella cassa toracica, il colorito della cute e delle mucose è pallido. La cute è sottile, liscia, bianco-rosea, specialmente nella cassa toracica, la quale lascia trasparire in molti tratti del corpo, i vasi sanguigni sottocutanei. Sulla cute dell'inferma si nota un'eruzione nodulo-squamosa, alternata da poche soluzioni di continuo e da molte cicatrici circondate e cosparse di detti noduli. Una eruzione quasi simmetrica si scorge sul volto della inferma, che occupa le regioni zigomatiche di entrambi i lati, in alto fino ad un dito al disotto della palpebra inferiore, e in basso occupando tutta la règione masseterina, estendendosi indietro fino alla regione parotidea a sinistra, e fino al lobulo dell'orecchio a

destra. I noduli, alcuni hanno colorito rosso oscuro, altri rosso intenso e sono circondati, per lo più, da squamette sottili e facilmente asportabili. Tra nodulo e nodulo poi la cute è ispessita ed in alcuni tratti è colorata intensamente in rosso, e in altri di una tinta caffè e latte. Sotto la pressione i tratti non ricoperti da noduli impallidiscono e prendono un colore di bianco sporco. Nei punti dove è l'eruzione, la cute può essere sollevata solamente a grandi pliche.

Lungo la regione laterale sinistra del collo, dietro il margine dello sternocleido-mastoideo, presso la inserzione sternale e clavicolare, si osservano estese cicatrici cutanee, depresse in alcuni tratti e sollevate in altri, rattrappite e per la maggior parte anemiche, mentre in qualche punto sono intensamente colorate per tinta che dispare sotto la pressione. Nella regione sottoclavicolare di destra, una estesa cicatrice pallida e raggrinzata, lucente, a forma di semicerchio si estende fino all' articolazione omero-scapolare.

Nell'arto superiore di sinistra si nota la descritta eruzione, che, dal livello del deltoide, si estende, salvo leggiere interruzioni, fino al dorso della mano in tutti i lati. Nel braccio è a chiazze, di una grandezza che va da quella di una moneta da cinque centesimi a quella di uno scudo. In qualcuna si notano dei noduli, ricoperti da una squammetta bianca facilmente asportabile. L' articolazione è tutta ricoperta da cicatrice ed è ingrossata ed anchilosata in estensione. Alquanto anchilosata è pure l' articolazione radiocarpica nella estensione e nella flessione ed è ricoperta nella parte estensoria da cicatrici e da croste. Il dorso della mano nella parte ulnare, ha una estesa cicatrice che ne prende i due terzi, ricoperta in più tratti da croste e da un' ulcerazione della grandezza di un soldo. Le croste sono secche, dure, alcune nero-grigiastre, altre giallo-sporche che ricoprono una soluzione di continuo nella quale si scorgono granulazioni carnose rosso-fosche, molliccie, sanguinanti.

Il braccio di destra, nei due terzi inferiori della sua parte interna, è ricoperto da cicatrici estese, dai caratteri di quelle già descritte. L' antibraccio è ricoperto da cicatrici nella sua parte ulnare presso l'articolazione del gomito, dove si trova pure una crosta dura, rilevata, giallastra che ricopre una ulcerazione e nella sua parte flessoria ed estensoria. Nei due terzi inferiori della ulcera si scorgono estese cicatrici infossate che sono aderenti all'osso scabro sottostante. Corrispondentemente al capo articolare dell' ulna, v' ha una cicatrice per l'estensione di circa tre centimetri, trasversalmente all' articolazione radiocarpica. Il dorso della mano, nella parte ulnare, presenta una eruzione estesa con perdita di sostanza e ricoperta in parte da croste, che asportate lasciano vedere del materiale purisimile. Ricoperto anche da ulcerazioni è il dito indice nella sua parte estensoria corrispondentemente all'articolazione della prima colla seconda falange. L' articolazione è ingrossata e anchilosata in posizione retta.

Nella coscia destra, dal trocantere in alto ed in fuori, incomincia un' eruzione, la quale si porta nell' interno della coscia ed in basso, per un ambito di circa 20 centimetri, a foggia di un ovoide colla sua sezione maggiore che va dall' interno ed in basso, allo infuori ed in alto. I margini di questa chiazza sono tempestati di noduli che formano un rilievo continuo nella metà inferiore, mentre sono sparsi qua e là nella metà superiore. Detti noduli sono rilevati al disopra della cute, resistenti alla pressione, di forma conica, di colorito rosso fosco, ricoperti di sottili squamelle facilmente asportabili e di colorito rosso fosco. Nell' interno dell'eruzione la cicatrice è liscia, di colore latteo, screziata qua e là da piccole macchie di colorito rosso fosco, ricoperte di sottili squame facilmente asportabili ed anche esse di colorito rosso fosco. Nell' interno della eruzione la cicatrice è liscia, di un colore latteo, screziata qua e là da piccole macchie di colorito giallo sporco a contorni non netti. La cute in questo punto non è sollevabile a piccoli tratti.

Nella regione glutea di destra, si nota un' eruzione della lunghezza di circa 3 centimetri e larga uno e mezzo, disposta obliquamente dall' alto ed in fuori, in dentro ed in basso, ricoperta di croste dai caratteri delle già descritte, con un grosso alone rosso.

Corrispondentemente alla testa della tibia si notano tre cicatrici, due superiormente di colore oscuro, una grande quanto una moneta da due centesimi e l'altra quanto un soldo, ed una inferiormente a foggia di semiluna, della grandezza della moneta da un soldo. Un' altra cicatrice, stellata, bianca, molto lucente, si nota nella testa del perone.

Nella parte interna del piede di sinistra si scorgono piccole cicatrici e un nodulo crostoso della grandezza di un grosso cece, da cui geme materiale purisimile. Nell' impianto del 2°, 3° e 4° dito si scorge un' eruzione grande quanto una moneta da due soldi, coperta da croste nerastre, facilmente asportabili, la quale si continua occupando i due terzi superiori del dito medio. Nel terzo medio si nota una perdita di sostanza con materiale purisimile.

Nell'articolazione tibio-tarsica di destra posteriormente, in dentro ed in fuori, si contano cinque cicatrici molto avvallate, fortemente aderenti ai sottostanti tessuti e variamente disposte intorno al collo del piede. Corrispondentemente all'articolazione del primo metatarso col tarso, nella parte interna del piede, si nota una soluzione di continuo, della grandezza d' un centesimo, a margini non netti, da cui geme un materiale purisimile.

Cellulare sottocutaneo. — Scarso in specie sul torace.

Annotazioni sull' osservazione clinica. — In questa inferma si notò un eritema uniformemente diffuso in tutto il tronco e specialmente sulla parte anteriore e superiore del torace, di colorito roseo e rosso vivo in alcuni tratti, più accentuato sui fianchi, sull'addome e verso le mammelle, con lieve turgore molle. Sulla regione anteriore del terzo superiore della coscia destra, dove era una eruzione nodulare luposa, su vasta cicatrice, l'eritema mancava sovente.

La temperatura della cute con eritema, si presentava più alta nella cute delle estremità inferiori, che era con colorito meno acceso. I noduli rilevati e del solito aspetto gelatinoso si presentavano immodificati nel proprio colorito durante l'azione tubercolinica.

I confini tra la parte con eritema e la parte sana erano alquanto indeterminati, cosicchè l'arrossimento si perdeva gradatamente su di questa. L'eritema si è mantenuto in traccie fino al quinto giorno dopo l' iniezione. Al sesto giorno si comincia a notare, sul tronco, anteriormente dal disotto della mammella ad oltre l'ombellico, e posteriormente sulle natiche, sui fianchi e tra le scapole, un' abbondante desquamazione, formata da squamelle, disposte in un solo strato, bianche, che si distaccavano facilmente dalla cute integra.

VI. Osservazione clinica. — Lupus nodulare del volto e nodulo-ipertrofico.

T. Diego, di Filippo, di anni 24, di Vicovaro, contadino. L' infermo ha i genitori ed una sorella viventi ed in buone condizioni di salute; due fratelli sono morti in tenera età, per malattie che egli non sa precisare. Non ha sofferto mai nè affezioni cutanee, nè sifilitiche; solo cinque anni or sono si accorse di una papuletta rossastra nella parte superiore della metà sinistra del labbro superiore, la quale, dopo alcuni giorni diede luogo alla formazione di una cro-

sticina dura e scura, la quale, dopo circa un mese, cominciò ad essere punto di partenza di una eruzione, che contemporaneamente si estendeva sulle due metà del labbro superiore, sulle gote, sulle pinne e sul dorso del naso, e andava a limitarsi alla glabella ed alle due regioni sottorbitarie e inferiormente, occupando la porzione inferiore delle gote, il mento, andava fin nella regione sopraioidea. Per svilupparsi in tal modo l' eruzione impiegò dai dieci ai dodici mesi.

Stato attuale. — L'ammalato ci si presenta di costituzione generale robusta e vigorosa, di media altezza, ha colorito della pelle bruno. Le superficie mucose della bocca hanno un colorito rosso, leggermente tendente al violaceo. I vasi sanguigni della congiuntiva palpebrale e bulbare sono un po' iniettati: le masse muscolari sono bene sviluppate, sufficiente il pannicolo adiposo sottocutaneo, e regolare lo sviluppo scheletrico. Sulla superficie del tronco e degli arti non si scorge traccia alcuna di affezioni, nè in atto, nè pregresse. L'infermo presenta, sulla faccia, una eruzione cutanea di un colorito tendente al rosso livido, la quale occupa quasi tutta la superficie del volto dalla glabella e dalle regioni sottorbitarie e, simmetricamente distendendosi sull'una e sull' altra gota, va a finire nella regione sopraioidea.

Detta alterazione si limita, lateralmente, nella porzione superiore, fino alla metà delle gote; in basso, per circa un centimetro oltre il margine anteriore del massatere. Lateralmente e a destra, l'eruzione si estende verso la parte superiore del collo.

L'eruzione, del resto, è continua, e lascia isolati piccolissimi tratti, come la parte superiore dei solchi naso-labiali, e la parte centrale del mento. Tutta l'alterazione è terminata da un margine netto, e da linee quasi simmetriche da ambo le parti della faccia.

Osservando più attentamente questa eruzione, si nota ch' essa è costituita, in parte, da noduli rosei, quasi gelatiniformi, miliari, annidati nel tessuto cutaneo, anch' esso alterato, ispessito ed arrossito. Tutta la superficie alterata si presenta ricoperta da squamette forforacee, che, sotto lo strofinamento, cadono facilmente. La pelle affetta dall' alterazione sopra descritta non può essere sollevata in piccole pliche: i vari strati cutanei sono fra loro aderenti ed ispessiti.

Da tutto questo aumento di spessore cutaneo ne risulta una tumefazione generale delle diverse regioni, più accentuata nel dorso del naso, che rimane perciò alquanto deforme, nel labbro superiore e nell' inferiore, che rimane alquanto rovesciato all' infuori.

Strisciando sull' eruzione, si ha la sensazione di una superficie rugosa ed irregolare. Quest'eruzione sotto la pressione impallidisce alquanto, per riacquistare poi subito il colorito primitivo: i noduli però si mantengono più resistenti sotto l'azione della pressione e conservano il proprio colorito. Questa colorazione si estende per qualche mezzo centimetro oltre i limiti apparenti dell' eruzione.

La mucosa che riveste l' interno della bocca presenta, in corrispondenza delle guance e della superficie interna del labbro inferiore, dei rilievi ricoperti da uno strato biancastro, dovuto ad ispessimento epiteliale. Tumefatto è il prolabbio superiore, nel suo mezzo presenta una ragade, e la mucosa del naso è sede di estesa erosione epiteliale in corrispondenza del setto.

Annotazioni sull' osservazione clinica. — Questo infermo fu iniettato di 70 milligrammi di tubercolina in 13 iniezioni, incominciando da 1 milligrammo e giungendo gradatamente fino a 13 milligrammi. Le iniezioni si praticavano a distanza l'una dall' altra di due, tre e perfino quattro giorni. La reazione generale si ebbe solo dopo quattro iniezioni, rispettivamente di 1, di 6, di 7 e

di 8 milligrammi, che fu debolissima nella prima (37°.5), nella sesta (37°.6) e nella decima (37°.4), mentre raggiunse una notevole elevazione nella tredicesima (38°.4).

Quando l' infermo uscì dalla Clinica erano dispai si il forte turgore ed il vivo arrossimento della parte luposa, la pelle aveva quasi la mollezza di una cute sana e la fisionomia era quasi normale. Nella parte periferica dell'eruzione si scorgevano dei noduli miliari rinascenti.

In quest' infermo vi furono lievi reazioni generali e un po' di reazione locale nel punto di iniezione costantemente, che si attribuì a non buona qualità di tubercolina.

VII. Osservazione clinica. — **Lupus nodulo-ulcerante del volto e degli arti.**

Ercolani A., di Antonio, di anni 11, nata a Montelanico. Ha i genitori, due fratelli ed una sorella, viventi ed in buono stato di salute. La presente sua malattia data da nove anni; si è sviluppata nella regione retroauricolare di sinistra, prima, pare, con delle adenopatie a lentissimo decorso, poi nella regione retromascellare di destra, poi nell'arto superiore di sinistra e di destra, e finalmente nella gamba destra.

Stato attuale. — Sviluppo scheletrico e sviluppo muscolare deficienti, pannicolo adiposo sottocutaneo quasi mancante, mucose visibili rosee, cute pallida.

Sulla cute notiamo: una eruzione nodulo-ulcerante, e delle cicatrici unite alla eruzione o isolate, di cui alcune assai profonde.

L'eruzione nodulo-ulcerante cicatricea ci si presenta, nella massima parte, con noduli lentiformi rosei gelatiniformi annidati nella cute; dentro la quale appaiono come granuli gelatinosi alquanto trasparenti: tra questi noduli vi hanno zone di cicatrici. La cute dell'eruzione è ispessita.

Allontanando le croste esistenti qua e là nella eruzione, si mettono allo scoperto delle soluzioni di continuo bagnate da un detrito sanguinolento e purulento scarso. I margini di queste ulcerazioni sono irregolari, il fondo è ricoperto da scarse ed irregolari granulazioni carnose. In mezzo a questi noduli e croste si vedono delle cicatrici, in parte pallide e depresse verso il centro, in parte rossastre e cordoniformi; esse costituiscono, in alcuni tratti, la parte principale dell' eruzione.

L'eruzione è distribuita nelle seguenti regioni: nella faccia, sulla guancia sinistra l'eruzione ha forma irregolare; si estende su quasi tutta la gota andando a raggiungere la regione retroauricolare da un lato, e la regione sottomentoniera in basso, mentre arriva, in avanti, a due centimetri dalla pinna nasale corrispondente, e, in alto, rasenta il margine osseo orbitale; dove la cute affetta, essendo un po' retratta, cagiona un lievissimo grado di ectropion del terzo esterno della palpebra inferiore, tutte le volte che si esageri il movimento di rotazione dell'occhio verso destra o verso alto.

L'eruzione ha margini irregolari e i suoi noduli sono principalmente nella parte periferica, dove è pure qualche crosta.

Nel braccio destro un'altra eruzione, anch' essa a margini irregolari, ma ben delimitata ed abbastanza estesa, che comprende dal gomito alla metà circa del braccio; la superficie esterna e posteriore risulta costituita di piccoli noduli rossastri e di un tessuto di cicatrice fortemente aderente al sottocutaneo. Una altra eruzione nell'arto superiore di sinistra, nella superficie interna dell'avambraccio, ha forma elissoide, larga circa 6 centimetri ed alta 3 centimetri; ha colorito rossastro.

Di tutte queste eruzioni è caratteristico il fatto, che nel centro vi è tessuto

cicatriceo con qualche nodulo e alla periferia vi sono i noduli e le ulcerazioni. Esistono pure cicatrici di pregresse lesioni ossee che si trovano in varie parti del corpo della malata. Queste cicatrici, per l'aderenza che la cute ha preso col tessuto osseo sottostante, impediscono la mobilità alla cute stessa.

Nella parte inferiore dell'arcata orbitaria di sinistra, in prossimità dell'angolo oculare esterno, per pregressa lesione ossea, si è prodotta un'aderenza tra l'osso sottostante e la cute, in modo che la palpebra inferiore è tirata in basso e leggermente estroflessa: questa cicatrice si prosegue in basso seguendo una linea curva, per la lunghezza di circa 2 centimetri e fa continuazione coll'eruzione luposa descritta sul medesimo lato del volto.

In corrispondenza della superficie esterna dell' avambraccio sinistro, sul terzo inferiore del radio, esiste una cicatrice della lunghezza di circa 4 centm. e della larghezza di circa 2 centimetri, la cui cute ha fortissima adesione con l'osso sottostante, sicchè al centro della cicatrice stessa, tale cute è perfettamente immobile. Perciò la malata non può perfettamente piegare in avanti la mano, per mancata distensibilità della pelle e per non esercitata sufficiente funzione della mano stessa.

Nello stesso arto superiore di sinistra troviamo identiche cicatrici, nel terzo inferiore dell'avambraccio nel lato ulnare, e vicino all' articolazione del gomito nell' interno lato dell' omero.

Nell' arto superiore di destra le cicatrici esistono nel terzo superiore del lato ulnare dell'avambraccio, e nel lato interno della falange dell'alluce.

Nelle altre regioni del corpo riscontriamo cicatrici a destra, nella regione sottomascellare, sopra- e sottoclavicolare a sinistra, e tibiale, nel terzo superiore, a destra, le quali hanno l'estensione da 2 a 5 centimetri circa.

VIII. Osservazione clinica. — Lupus nodulo-ulcerante del volto.

V. Elda, di Domenico, di anni 21, nata a Narni, ha i genitori viventi ed un fratello che da tempo è sofferente di lesioni scrofolose al collo ed al volto.

La malattia dell' inferma data da 7 anni e si iniziò sotto forma di un piccolo nodulo nella porzione inferiore della guancia destra, e da questo punto si è andata estendendo a quasi tutta la guancia, e un anno fa al naso.

Stato attuale. — Ragazza di conformazione scheletrica regolare, ha masse muscolari discretamente sviluppate, pannicolo adiposo scarso, cute sottile, di colorito roseo, mucose visibili rosee.

La cute del volto è sede di una eruzione costituita da noduli, ulcerazioni ricoperte da croste e cicatrici. Sulla guancia destra l'alterazione, che è quasi di forma ovale, ha per limite in alto il margine orbitale inferiore, all'esterno una linea che si abbassa a tre dita innanzi all' orecchio, in basso il margine orizzontale del mascellare inferiore, ed in avanti la piega naso-labiale. La parte affetta si presenta di color rosso fosco, ricoperta in gran parte da croste, non molto spesse, mollicce, purisimili, di color giallo nerastro; e al disotto di queste croste si hanno delle ulcerazioni, non molto profonde, ricoperte da detrito sieropurisimile e con granulazioni carnose esuberanti, molli, facilmente sanguinanti. Sparsi nell' alterazione, ma più alla periferia, ed in alto, si osservano noduli giallastri, rilevati qualche millimetro, di consistenza dura, rotondeggianti, della grandezza varia, da una lente ad un piccolo cece, alcuni annidati in grembo alla cute, come piccole masse gelatiniformi. Si alternano con queste alterazioni, specialmente nelle parte centrale della placca, cicatrici di forma irregolare, raggiate, depresse, di colorito roseo, percorse da arborescenze di capillari sanguigne ectasiche.

Il naso, anch'esso alterato notevolmente e aumentato di volume, in tutta la porzione molle e in parte della porzione ossea, è ricoperto da croste piuttosto spesse, giallo nerastre: al di sotto di queste croste si trova abbondante detrito siero purulento.

Delle vegetazioni carnose irregolari molli e sanguinanti esistono specialmente sulle pinne nasali, che hanno assunto per questo un volume straordinario. Il setto nasale, che nella parte cutanea è molto ingrossato, è ricoperto da croste ed ulcerato, e presenta all'interno, la mucosa tumida, erosa, e con piccole vegetazioni carnose nella porzione inferiore; nella parte mediana, quasi nell'unione della porzione cartilaginea con la porzione ossea, mediante la specillazione, si constata una perforazione della estensione di una moneta da un centesimo, non sanguinante.

IX. Osservazione clinica. — Tubercolosi verrucosa: cicatrici per tubercolosi.

De F. . . . . ., di Pasquale, di anni 20, campagnolo, da Civitello Roveto (Norcia), ha genitori viventi e sani, cinque sorelle e due fratelli egualmente sani. Non ha sofferto malattie. La malattia attuale data da 10 anni e si iniziò nel 3° superiore del braccio destro ed è giunta allo stato attuale con alternative di miglioramento e peggioramento.

Stato attuale. — Individuo scheletricamente ben conformato; con masse muscolari sufficientemente sviluppàte, pannicolo adiposo scarsissimo, cute piuttosto spessa, di colorito rosso bruno.

Sull'arto superiore destro, si osserva una eruzione formata da elementi papuloidi e verrucoidi, bozzi, cicatrici di varia grandezza, cutanee e profonde, ed inoltre ulcerazioni ricoperte da croste.

I noduli sono meno numerosi delle cicatrici: hanno dimensioni variabili da una lente ad un cece, forma rotonda, rilevati nel centro, ove alcuni presentano una piccola ulcerazione con materiale giallastro denso; altri invece sono ricoperti da squame epidermoidali giallastre. Hanno consistenza duro-elastica, colorito rosso fosco, poco modificabile colla pressione; si presentano alcuni isolati, altri riuniti in gruppi formanti placche rotondeggianti della grandezza di quasi due soldi.

Vi sono poi numerosissime piccole verruche, migliariformi alcune, quanto una lente le altre, rilevate qualche millimetro sulla superficie cutanea. Hanno colorito rosso vivo, sono riunite in larghi gruppi e ricoperte da squame epidermoidali bianco-sporche, piuttosto spesse, di consistenza molle.

Le cicatrici di colorito roseo, o rosso livido e di dimensioni variabili da una moneta di 2 centesimi ad uno scudo e più, hanno aspetto e forma diversa: alcune rotondeggianti, altre raggiate; depresse alcune ed aderenti ai tessuti sottostanti, rilevate e superficiali le altre.

L'eruzione è distribuita nel modo seguente: al 3° medio ed inferiore del braccio, superficie interna, vasta cicatrice lineare irregolare, che sulla regione olecranica si fa più larga e rotondeggiante. Qua e là sulla cicatrice qualche nodulo di varia grandezza ricoperto di squamelle. Al disopra dell' olecranon, sul condilo esterno dell'omero, due placche riunite ad 8 in cifra, quanto una moneta da 1 soldo una, quanto una da due l'altra, formate da noduli più o meno grandi.

Tra il 3° superiore ed il 3° medio dell'avambraccio, superficie estensoria, una larga cicatrice rilevata, d'aspetto cheloideo, irregolare, poco aderente ai tessuti sottostanti. Sul carpo e sul dorso della mano numerosi noduli di varia grandezza, alcuni ulcerati altri no, sparsi o riuniti in piccoli gruppi. La cute ha colorito livido, è notevolmente tumefatta, infiltrata e dura, e la pressione digitale vi lascia una traccia non molto profonda, ma persistente alquanto.

Sull'articolazione metacarpo-falangea del pollice si nota una larga placca formata da piccole verruche ricoperte da squame epidermoidali. La parte dorsale delle altre quattro dita sulle falangi e falangine, è totalmente occupata dalla stessa eruzione.

Annotazioni sull'osservazione clinica (anno scolastico 1894-95). — In questo infermo furono iniettati 13 milligm. di tubercolina, in 4 iniezioni, a dose crescente Nella prima iniezione di 1 milligm. mancò reazione, s'ebbe invece nella seconda di 3 milligr. e nelle altre due fatte a dose crescente.

Il fastigio termico peraltro è stato sempre poco rilevante, perchè nella seconda iniezione di 3 milligm. s'ebbe 38°,4, dopo 20 ore, 38° nella terza di 4 milligm., dopo 24 ore, e 38°,5 nella quarta di 5 milligm. dopo 14 ore. La reazione nella seconda iniezione si è avuta dopo 16 ore, nella terza dopo 18, e nella quarta dopo 12 ore.

Quali sintomi obbiettivi s'ebbero la tumefazione e l'eritema; e quale sintomo subbiettivo solo la cefalea.

L'infermo fu in Clinica dal 27 maggio al 15 giugno 1895. Quando uscì dalla clinica nella mano rimaneva qualche piccolo punto con esuberanza di tessuto ed alcune lesioni di continuo, in via di cicatrizzazione. Era totalmente scomparsa l'infiltrazione notatasi intorno alle produzioni verrucose, e nei tratti con cicatrici ipertrofiche.

X. Osservazione clinica. — Lupus nodulo-ulcerante del volto e del palato duro.

Oliviera P. di Ferentino di Campania, di anni 18, campagnola. Il padre e la madre e i fratelli sono tutti sani Non è stata mestruata. Durante la convalescenza di una tifoide, circa 10 anni or sono, le apparvero i primi accenni del male, sotto forma di piccole croste nella cavità nasale, le quali comparivano nei primi del mese, duravano 5-6 giorni, poi cadevano o spontaneamente o rimosse dall'inferma, per poi ricomparire nel mese successivo. Solo da circa un anno il processo andò estendendosi, fino a ridursi quale è ora.

Stato presente. — L'inferma è di sviluppo scheletrico regolare, ma alquanto esile; masse muscolari poco sviluppate, pannicolo adiposo assai scarso, condizioni di nutrizione alquanto scadute, colorito delle mucose visibili pallido. Sulla cute del viso notasi un'estesa alterazione che occupa tutta la parte anteriore della faccia, estendendosi da un'arcata zigomatica all'altra, dalla radice del naso fino a tutto il labbro superiore. La punta del naso e le pinne, sono del tutto ricoperte da una spessa crosta gialla in alcuni punti, più scura in altri. La stessa formazione crostosa si estende a tutto il labbro superiore, e in alcuni tratti passa anche sulla mucosa della parte interna. Il labbro appare ingrossato, prominente, pochissimo mobile. Premendo al disopra di questo strato di croste, fuoriesce un liquido tenue sieropurulento, che si essicca in croste. Le croste si lasciano staccare più o meno difficilmente, e al disotto appare un'erosione epiteliale ricoperta dallo stesso liquido che fuoriesce colla pressione. Negli altri punti la cute appare di color rosso cupo, ricoperta di piccole squamelle bianche, e disseminate di noduli rosei mollicci fatti quasi come di un masso gelatinoso, trasparente, annidato nella cute, dalla grossezza di una lenticchia a quella di un pisello. La cute dei tratti alterati, è più dura della cute sana, e non è mobile nei suoi differenti strati. In alcuni punti i noduli si fondono formando

dei rilievi, quali rotondi, quali oblunghi, di varia grandezza. Alcuni sono ricoperti di croste che presentano gli stessi caratteri di quelle già descritte. A destra notansi due punti, uno sullo zigoma, l'altro due dita più in basso, che costituiscono due isole crostose più rilevate ed estese delle altre.

Attorno ad esse la cute, rilevata e rossa, costituisce un alone che va man mano degradando nella cute normale, e che è ricoperto da piccole squamelle disposte concentricamente. Il labbro superiore non si può spostare per la sua spessezza; sollevatolo a stento, vedesi al di sotto la gengiva rossa, ingrossata, in alcuni punti gemente marcia. E' assai dolente alla pressione.

Immediatamente sotto il grande trocantere di sinistra una cicatrice che va in direzione parallela all'asse dell'arto. Sulla natica notansi qua e là dei punti con alterazione di colorito dovuti ugualmente a cicatrici. Nella regione omonima di destra un po' più indietro e in basso, (tre dita circa indietro del gran trocantere) notasi un'altra cicatrice molto più piccola e poco retratta, che segue la divisione della piegatura della natica. Nel palato notasi un'estesa superficie in forma di otto in cifra che si presenta abbassata, granulante, erosa in alcuni punti. Essa si estende dall' alto fondo del palato duro fino a tutto il palato molle.

Annotazione sulla X osservazione clinica. — Dopo le due ultime iniezioni di tubercolina, oltre dei soliti fenomeni febbrili, in questa inferma si notò una eruzione maculo-papulosa sparsa sulla cute del corpo che rivestiva i seguenti caratteri:

Le macule dalla grandezza di una lente andavano a quella di un centesimo ed anche più, ed erano di forma irregolarmente rotondeggiante, alcune ovali, alcune riunite, con margini abbastanza netti alcune, altre con margini frastagliati ed indeterminati. Il colorito rosso per alcune, roseo per altre, dispariva durante la pressione. Alcune di queste macchie erano ricoperte da qualche sottile squamella.

Le papule erano frammiste alle macule, e molte rappresentavano un periodo indeterminato di passaggio dalle prime alle seconde. Di varia grandezza, ma non superiore a quella di un centesimo, si presentavano lievissimamente rilevate sulla cute circostante, in forma più o meno rotondeggiante, di colorito rosso tendente al roseo livido, con margini non ben netti. Alcune di queste papule presentavano una lieve desquamazione.

La cute nelle papule era aumentata un poco di consistenza ed era meno mobile, nei suoi differenti strati, della cute normale.

La topografia dell'eruzione è la seguente: sul tronco si presenta quasi simmetrica dalle due parti: poche macule si veggono sul dorso delle mani e sul lato estensorio e flessorio delle braccia, e qualcuna, ma rara, si trova sulla cute delle gambe. Poche papule, in genere piccole, si veggono sulle braccia, in vicinanza delle spalle.

L'eruzione invece si presenta con una certa intensità, tanto per confluenza come per estensione delle macule e papule, sulla cute del torace, dell'addome e del dorso.

Negli inguini le macule e le papule sono così estese da costituire da ambo i lati una eruzione quasi continua ed unica che riproduce la forma della regione, irregolarmente triangolare, leggermente rilevata, di colorito rosso, ricoperta da squame sottili. La pelle qui è un po' arida e lievemente tesa.

All'uscita dalla Clinica (quattro giorni dopo questo quadro fenomenico), nell'ipocondrio di sinistra si notavano poche macchie di color roseo, residuali, grandi quanto una lente e q uanto un cece, a forma ovale e rotondeggiante, a margini bene delerminati, che scomparivano colla pressione.

Nelle regioni inguino-crurali l'eritema tubercolinico era impallidito, la cute avea una certa pallidezza, e vi si asportavano delle piccole squamelle epidermiche.

L'eruzione del volto, in paragone di quello che era quando fu sottoposta alla cura, era molto diminuita in intensità. Il labbro superiore, le pinne nasali erano detumefatte e in parte ricoperte di squamelle. Erano scomparse le poche croste nei piccoli tratti di essudazione, verificatesi durante l'uso della tubercolina.

XI Osservazione Clinica. — Lupus nodulare. Erosioni settiche. Cicatrici da cure.

Anamnesi. — Colangeli Pietro, di anni 15, di Vincenzo, nativo di Lucoli (Aquila), pastore. Nulla dal lato gentilizio che abbia rapporto colla presente malattia.

L'infermo non ha sofferto altre malattie. La presente infermità rimonta ad or fan quattro anni. Essa partì dalla guancia destra, dove si sono svolte numerose alterazioni, con lesioni di continuo ulcerate.

Stato attuale. — L'infermo ha buona nutrizione, è di sviluppo simmetrico, regolare, con pelle di colorito bianco brunastro; mucose visibili un po' pallide.

Sul volto si scorge un'eruzione, costituita da una enorme cicatrice, nel cui campo si vedono dei noduli sparsi. Essa è quasi simmetrica; occupa le guance, la regione sottomentoniera e il collo fino al livello dell'osso ioide. A destra si porta fino ad un dito al di dietro del margine dello sternocleidomastoideo, invade l'orecchio anteriormente e posteriormente, occupando anche la parte posteriore della regione zigomatica. Detta eruzione è di colorito pievalentemente rosso acceso, che non iscompare sotto la pressione, ed in alcuni punti è ricoperta da croste, ed in altri da squame, e qua e là mostra qualche nodulo della grandezza di un grano di miglio, con colorito tendente al grigio. Nei punti presi, la cute non è sollevabile in piccole pliche, perchè fortemente aderente al tessuto sottostante, e si mostra più resistente alla pressione e molto liscia al tatto.

Il tessuto sottocutaneo di tutta l'alterazione è un po' ispessito ed allascato; tantochè la cute appare più esuberante del normale, specialmente dove è esposta all'azione della forza di gravità, come sotto il mento.

Sulla parte anteriore del torace e dell'addome, superiormente, si notano delle macchie, a margini irregolari, di una grandezza varia tra il cece e la moneta da dieci centesimi, di colorito roseo, che scompaiono in gran parte sotto la pressione, e ricoperte qua e là da piccole e sottili squamelle. Per tutto il corpo poi, qua e là, irregolarmente disposte si notano delle macchie oscure, di una grandezza tra la lente e la moneta da due centesimi, a margini non netti, che vanno perdendosi gradatamente col colorito della cute normale. Esse non dispaiono con qualsiasi mezzo di trattamento.

Tra la regione sacrale e glutea di destra in alto notasi un' eruzione della grandezza di una albicocca, dai margini molto ben distinti, e dai caratteri dell'eruzione già riscontrata nel volto, ma maggiormente ricoperta da croste secche, dure e facilmente asportabili.

Annotazioni sulla XI osservazione clinica. — A quest' infermo, che rimase in Clinica per circa tre mesi e mezzo, furono iniettati 62 milligr. di tubercolina in diciassette iniezioni, a dose crescente, che variò tra uno e sei milligm. e mezzo, e a distanza di tre giorni e più, tra una iniezione e l'altra. Tutte le iniezioni, ad eccezione dell'ultima, furono seguite da reazione locale e generale, la quale andò sempre diminuendo dalle prime alle ultime iniezioni, quantunque si andasse man mano crescendo la dose della tubercolina. La reazione generale si mantenne per lo più bassa, poichè solo tre volte s' ebbe una temperatura superiore ai 38°. Dopo fatta l' iniezione si notò quasi sempre un abbassamento di temperatura di qualche decimo di grado, e si mantenne tale fin per otto ore. La reazione avveniva quasi sempre dopo quattordici o sedici ore dall' iniezione, ma si è notata anche dopo sei e venti ore.

La reazione locale è stata sempre manifesta, anche quando quella generale era incerta, ma anch' essa è andata mano mano scemando col progredire del numero delle iniezioni; e si avea non solo sulle parti, dove la lesione era apparente, ma anche su quelle, su cui non si avea sospetto di localizzazione tubercolare. Infatti, durante la reazione, sul torace, tanto anteriormente che posteriormente si notò una eruzione eritematosa che scomparve colle ultime iniezioni.

Nel momento delle più forti reazioni, l' infermo accusava leggiera cefalalgia, si trovava in uno stato di sopore, e dormiva volentieri.

Durante la cura nessuna nuova localizzazione si ebbe a notare sull' infermo; e quando uscì dalla Clinica il volto era completamente detumefatto, la cute, di colorito roseo, sufficientemente mobile e senza alcuna soluzione di continuo: il peso del corpo era cresciuto di chilogrammi 5.500.

Come già si disse, notammo sulla cute del tronco, dove precedentemente non si era notata alcuna alterazione, una eruzione eritematosa formata in gran parte da macchie di varia grandezza, da essere grandi fino quanto un pugno, di forma irregolare e svariatissima, ma con prevalenza di forme a striscia, appena rilevate sulla cute sana, di colore rosso vivo, e non resistenti alla pressione; erano disposte con una certa simmetria ai lati del torace, tanto anteriormente che posteriormente. Sul dorso delle mani e sulle superfici estensorie delle braccia, l'eruzione si mostrava come piccoli punti rilevati, molti dei quali rispondevano all' impianto dei peli e dei follicoli sebacei. Questo eritema colle successive iniezioni andò man mano scomparendo fino a non aversene più traccia.

XII. Osservazione clinica. — Lupus nodulo-ipertrofico.

F. Angelina, vedova, cucitrice, di anni 30, da Roma. Nulla è rilevabile quanto all'eredità sia diretta, che collaterale. Tre anni fa avvertì una macchia di color fosco, indolente, della grandezza di un piccolo cece nel centro della guancia destra, che a grado a grado si convertì in un nodulo. In seguito avvertì eruzioni simili sul dorso del naso e sulla gota sinistra e sulla regione laterale esterna della coscia destra. Sottoposta ad una cura chirurgica energica ne guarì per breve tempo, perchè dopo alcuni mesi ricomparve nuovamente sulla guancia destra un'eruzione simile alla prima, che andò sempre più diffondendosi alle regioni vicine fino a raggiungere il presente sviluppo.

Stato attuale. — L'inferma ha uno sviluppo scheletrico regolare con masse muscolari ben sviluppate e pannicolo adiposo abbondante. Lo stato di nutrizione e il colorito generale della pelle è buono.

Le due guancie, le palpebre inferiori, il naso, il labbro superiore, molto alterati ed ispessiti, presentano una eruzione diffusa, costituita da grosse masse di neoformazione.

La vasta eruzione, per il modo come è distribuita, ricorda grossolanamente la forma di una grande farfalla, le cui ali corrispondono alle eruzioni discoidali che occupano le guancie, ed il corpo di essa, a quella parte dell'eruzione che occupa il naso deformato e schiacciato.

I noduli che formano l'eruzione variano di grandezza da quella di un cece a quella di superfici di 1 a 2 cm. di lunghezza, e di 1 cm. di larghezza, e sono così avvicinati tra di loro da formare in alcuni tratti un tutto continuo interrotto da solchi e depressioni. La pelle che fa parte dei noduli è liscia e di un colorito rosso fosco tendente al giallastro, in qualche punto lucente, in altri finamente rugosa, così che appare come fatta da una massa gelatinosa rossa che ricopre ed infiltra il derma. La consistenza dei noduli è minore di quella della cute normale; varia poi fra i diversi noduli, e, precisamente è maggiore in quelli che circondano la periferia dell'eruzione.

I margini dell'eruzione, ben delimitati e rotondeggianti, esuberano per qualche millimetro sulle parti sane circostanti. Qua e là si vedono dei noduli rotondi, con una tinta meno carica, separati alquanto dal margine dell'eruzione (labbro superiore, palpebra inferiore destra, margine inferiore dell' eruzione). Delle squame ricoprono in modo disseminato tutto il processo: sono piccole, sottilissime, scarse, di un colore bianco; alcune sono grigio-giallastre, altre si distaccano con facilità, lasciando una superficie liscia ricoperta ancora di epidermide. Asportando una crosta si mette a nudo una perdita di sostanza superficiale, di colore rosso-grigio, ricoperta in qualche punto da scarso materiale purisimile. Nel solco naso-labiale di sinistra vi è una ragade circondata ai margini da croste e segregante sul fondo poco liquido giallo-grigiastro. L'eruzione è sviluppata con eguale intensità su tutte le parti notate.

Le due guancie così ispessite si presentano ugualmente sporgenti con limiti netti sulle parti vicine sane, colla stessa tinta rossa-fosca, cosparsa da striscie e da cerchi biancastri, indicanti una lieve desquamazione superficiale. Il naso che è tutto oppresso presenta il lobo di consistenza molto dura, d'aspetto apparentemente normale e percorso lungo la linea mediana da una cicatrice lineare. Le pinne sono raccorciate, tanto che le narici si presentano ristrette e guardano quasi direttamente in avanti. Il setto cutaneo del naso è ispessito. Entro le narici vi sono croste nerastre che riducono assai il lume dei canali nasali. Il naso, fino alla radice si presenta alterato dall'eruzione, è depresso nel dorso e ricorda quasi il naso a sella. Il labbro superiore presenta un gruppo di noduli, sulla linea mediana, che invadono in piccola parte la mucosa del prolabbio; ma, rovesciandolo non si riscontrano sulla mucosa nè ragadi, nè altra forma d'altera-

zione. Le palpebre inferiori sono ambedue arrossite, d'aspetto rugoso, poco ispessite: la destra però più della sinistra, avendo un gruppo di noduletti ben distinti dal resto dell'eruzione.

Sul margine esterno dell'eruzione discoidale di sinistra, si nota una cicatrice depressa, ma di colorito come l'eruzioni descritte.

XIII. Osservazione clinica. — Lupus nodulo-ulcerante — Eresipela — Cofosi.

Carolina T., di Todi, d'anni 18, ha padre, madre, sei fratelli e cinque sorelle, tutti in buona salute, ad eccezione di due sorelle, delle quali una ebbe una malattia delle vertebre, tanto che la colonna vertebrale incurvò, per cui ora porta un busto per la correzione di tale difetto, e l'altra ebbe una malattia delle pleure e una tumefazione in una gamba, che, secondo dice l'inferma, spontaneamente scomparve.

L'inferma fu allattata da una nutrice di poca salute.

La presente malattia data da quattro anni fa, quando le comparvero delle tumefazioni sul collo che s'aprirono spontaneamente. L'inferma va incontro ad una infezione eresipelacea ad ogni mestruazione.

Stato attuale. — Nutrizione generale un po' deficiente; esili le braccia e le gambe. Il colorito della pelle e della mucosa labiale è un po' pallido.

Sulla cute della faccia, quasi in totalità, su di una parte del collo e sulla regione glutea si trova una eruzione nodulo-ulcerante accompagnata da lievi tumefazioni diffuse della cute e da arrossimenti. Sulla faccia sono interessate principalmente le regioni del naso, le due sottorbitali, le guance ed un piccolo tratto della porzione mediana della fronte.

I noduli di un colorito roseo, che si accentua durante qualche emozione dell'inferma, dispaiono incompletamente alla pressione. Di varia grandezza, vanno dalla testa di uno spillo ad una lente, e anche ad un cece, e sono disseminati qua e là senza alcun ordine, in alcuni punti ben distanti l'uno dall'altro, in altri più ravvicinati e in altri infine tanto vicini da fondersi in dischi più o meno grandi. La pelle in essi è tesa, liscia, lucente, di consistenza, in generale, più dura della cute normale, specialmente nei noduli più grandi, non mobile nei suoi differenti strati, ed in alcuni tratti anche poco mobile negli strati sottostanti. Questi noduli sono sparsi nel mezzo della vecchia cicatrice o sopra tratti sani; e in molti punti circoscrivono la piastra di eruzione con un margine ben distinto verso il lato periferico, o sano.

Le ulcerazioni sono più scarse e meno estese dei tratti con noduli, sono di forma svariatissima, dalla molto allungata alla quasi rotonda: alcune non ricoperte da nessuna crosta, presentano un fondo con granulazioni carnose molli, irregolari, di color rosso, facilmente sanguinante, con detritus purulento; altre ricoperte da una crosta giallastra sanguinolenta, e altre da una crosta rosso-brunastra o bruna. I margini di esse sono irregolari, circondati da noduli di varia grandezza, così che non sono bene distinti, ma vanno confondendosi col resto della eruzione. Queste ulcerazioni non sorpassano la estensione di un paio di centimetri in lunghezza, per uno in larghezza.

Il naso, tumefatto ed ingrossato, è maggiormente preso dalla eruzione nella pinna nasale di sinistra, dove si nota una ulcerazione non molto profonda, che comincia circa alla metà del margine libero della pinna stessa e si estende in avanti fino alla punta del naso: l'ulcerazione è di forma irregolarissima, estesa in lunghezza e poco in larghezza.

I noduli si presentano su tutta la superficie del naso disseminati senza ordine, e non sono tutti ben distinti fra di loro, perchè alcuni, confluendo, danno dei noduli più grandi, di forma più o meno rotondeggiante e più o meno irregolare, ma quasi tutti in preda ad un processo ulcerativo.

In corrispondenza dell'orlo orbitario inferiore sinistro, nella sua porzione più interna, parte una ulcerazione, che con cammino obliquo va verso il corpo dello zigoma, per una lunghezza di circa un centimetro e mezzo, con margini ben distinti dal tessuto circostante per il colorito rosso fulvo, e per una quantità di noduletti simili a quelli già descritti.

Nella palpebra inferiore di sinistra vi ha un forte turgore, di colorito rosso cianotico, il quale dispare sotto la pressione per ricomparire lentamente. La palpebra superiore meno turgida è presa solo nella parte più esterna. La regione palpebrale di destra non presenta tumefazione, ma a partire dall'angolo interno dell'orbita, si ha una eruzione limitata simile a quelle già descritte, e nella sua porzione più bassa, una ulcerazione della grandezza e forma presso a poco di un centesimo; i margini sono rossi. Nella guancia destra la eruzione è fatta in alcuni punti da noduli. In corrispondenza della porzione inferiore dell'orecchio si hanno due ulcerazioni, di forma rotondeggiante, e un'altra che è localizzata sulla cute, che unisce il lobo dell'orecchio alla regione mastoidea. Nel mezzo della fronte v'ha una piastra di eruzione crostosa, con crosta assai superficiale, sotto di cui si osserva una semplice eruzione epidermica, umida per siero, estesa per circa quanto una moneta di due soldi. Nella regione parotidea si ha una eruzione maculo-nodulare, che si estende anche al collo, nella sua parte più alta di destra. Nella stessa regione, ma più in basso, v'ha una cicatrice irregolarissima estesa 5-6 centimetri in lunghezza, e circa 2 in larghezza, a superficie un po' aggrinzata: un'altra ve ne ha più in basso della precedente, alternata da noduli lenticolari. Nella regione glutea di sinistra, si nota una eruzione fatta da nodulo-papule, e cicatrici, della grandezza di circa una moneta di cinque franchi, ricoperta da una crosta giallo-nerastra.

XIV Osservazione clinica. — Lupus nodulare semplice del volto.

C. Orazio, fu Alessandro, di anni 18, fabbricante di seggiole, di Roma.

Anamnesi. — L'infermo ha perduto la madre per malattia uterina e il padre per malattia cronica di petto.

Da circa due anni gli si cominciò a manifestare un'eruzione sulla punta del naso e, parti inferiori delle pinne nasali, che andò estendendosi nella regione sottorbitaria destra prima, e sinistra poi.

Stato attuale. — Nutrizione piuttosto buona; sviluppo scheletrico normale; colorito e stato delle mucose normale.

L'infermo presenta un'eruzione maculo-nodulare estesa su quasi tutta la superficie del naso (meno la punta e le parti inferiori delle pinne), e sulla regione sottorbitaria, e, in parte, mascellare superiore destra; a sinistra ve n'è poca nella regione sottorbitaria e nell'angolo interno dell'occhio; superiormente nelle conche delle due orecchie, presso il trago, si vedono alcune eruzioni lentiformi simili a quelle che si verranno descrivendo per il resto del volto. Su tutta questa superficie notasi un arrossamento che non scomparisce, ma diminuisce alla pressione. La cute di questo tratto è ispessita, con diminuita spostabilità nei suoi differenti strati, e presenta alla superficie esfoliazioni epiteliali bianchicce, facilmente distaccabili in alcuni tratti. I margini di queste alterazioni sono ben delimitati dalle parti circostanti, ed in un livello lievemente superiore di queste, detti margini sono curvilinei ed irregolari. Nella porzione inferiore del naso e verso la punta, sonvi piccole e numerose cicatrici. Queste cicatrici rivestono i seguenti caratteri: sono irregolari, depresse, alcune pallide ed infrapposte alla eruzione, altre con nel mezzo qualche piccolo punto lentiforme di eruzione. Esse non sorpassano la dimensione di un cinque millimetri quadrati; sono superficiali.

Nella regione postauricolare di destra vi è una lieve tumefazione arrossata e con eruzione simile a quella del naso. Anche in quella di sinistra vi ha una eruzione simile, ma molto meno estesa.

DIARIO CLINICO.

7 gennaio 1897. — Iniezione di $^1/_2$ milligr. di tubercolina.

8 gennaio. — Sulla chiazza luposa si nota l'eritema tubercolinico; leggiero turgore; inoltre sul naso si notano dei piccoli punti un po' rilevati, di colorito rosso, che ieri non apparivano. L'infermo accusa lieve senso di cefalea; la temperatura si è mantenuta sotto la normale.

9 gennaio. — Nelle ore pomeridiane di ieri si è avuta un'elevazione di temperatura di 38.°3. Localmente l'eruzione si è mantenuta coi caratteri suddescritti; frizione con pomata all'ossido di zinco.

10 gennaio. — È scomparsa ogni traccia di reazione tanto locale quanto generale. Applicazione di pomata all'ossido di zinco sulla chiazza luposa al fine di determinare la caduta delle abbondanti squamelle che esistono sulla cute affetta.

11 gennaio. — Pulizia con acqua e unzione con olio delle parti affette.

12 gennaio. — Bagno al sublimato. Iniezione di $^1/_2$ milligr. di tubercolina.

13 gennaio. — Non si è avuta reazione generale nè locale.

14 gennaio. — Pulizia e medicazione con olio borico.

15 gennaio. — Iniezione di 1 milligr. di tubercolina.

16 gennaio. — Stamani si ha reazione locale; temperatura 38°.2, localmente discreto arrossamento e turgore; accusa cefalea.

17 gennaio. — Ieri la temperatura nelle ore pomeridiane ha raggiunto un massimo di 39°, stamane è discesa a 38°.3. L'infermo è debole ed ha nausea. Localmente persiste arrossamento senza tumefazione.

18 gennaio. — L'infermo in tutta la giornata di ieri è stato febbricitante; stamane la temperatura è discesa a 37°. Si spalma di olio borico l'eruzione.

19 gennaio. — Si applica pomata d'ossido di zinco sull'eruzione della faccia, dopo di averla ripulita con soluzione borica.

20-21 gennaio. — Medicatura solita.

22 gennaio. — Si spalma leggermente di olio borico la parte con eruzione, dopo averla ripulita con acido borico. Peso del corpo kgm. 58.300.

23-29 gennaio. — Pulizia locale ed applicazione di pomata all'ossido di zinco.

30 gennaio. — Si unge la parte di cute presa da lupus con unguento cinereo. L'infermo esce dalla Clinica, ma lo si consiglia a continuare la cura frequentando l'ambulatorio. L'eruzione è piuttosto cresciuta in estensione anzichè diminuita.

26 aprile 1897. — Rientra in Clinica. Presenta anche sintomi superficiali di *pitiriasis versicolor*. Iniezione di $^1/_{500}$ di milligr. di tubercolina TR.

27 aprile. — Bagno al sublimato. Vedasi la curva sfigmica.

28 aprile. — L'infermo non ha avuto elevazione di temperatura nè alcun altro disturbo. Iniezione di $^1/_{500}$ di milligr. di tubercolina TR.

28 aprile. — Nessuna elevazione di temperatura.

1° maggio. — Iniezione di $^2/_{500}$ di milligr. di tub. TR.

2 maggio. — Applicazione di pomata d'ossido di zinco sull'eruzione per determinare la caduta delle poche squamelle esistenti.

4 maggio. — Bagno al sublimato. Iniezione di $^3/_{500}$ di milligr. di tubercolina TR.

5 maggio. — Nessuna reazione locale. Non febbre.

6 maggio. — Nessun fenomeno riferibile alla TR. Nessuna diffusione del processo luposo. Iniez. di $^4/_{500}$ di milligr. di TR.

7 maggio. — Nessuna reazione.

8 maggio. — Iniezione di $^1/_{100}$ di milligr. di TR.

9 maggio. — Iniezione di $^2/_{100}$ di milligr. di TR.

10 maggio. — Nessuna reazione.

11 maggio. — Stamani la temperat. è di 37°.1.
12 maggio. — Iniezione di $^{3}/_{100}$ di milligr. di tuberc. TR.
13 maggio. — Nessun sintomo di reazione locale nè generale.
14 maggio. — Ieri a sera la temperat. è salita a 37°.4, stamani è di 37°.2. Nessun sintomo subbiettivo.
16 maggio. — In alcuni tratti l'eruzione si presenta meno apparente; le chiazze si sono abbassate quasi a livello della cute normale circostante. Dove il fenomeno è più spiccato, la colorazione è un po' giallastra.
17 maggio. — Non si è notata alcuna reazione nè locale nè generale; è evidente lo stato di regresso della eruzione.
18 maggio. — Bagno al sublimato. Iniez. di $^{6}/_{100}$ di milligr. di TR.
19 maggio. — Nessuna reazione.
20 maggio. — L'eruzione si va sempre più abbassando, perchè il tessuto affetto va subendo quasi un'atrofia. La temperatura, nelle ore vespertine di ieri, si elevò fino a 37°.6. Nelle ore pomeridiane si iniettano $^{7}/_{100}$ di milligr. TR.
21 maggio. — Lieve cefalalgia. Bagno al sublimato.
22 maggio. — Ieri si è avuto un massimo di temperat. di 37°,8. Nelle ore pomeridiane si fa un'iniezione di $^{8}/_{100}$ di milligr. di TR.
24 maggio. — Iniez. di $^{9}/_{100}$ di milligr. di TR.
26 maggio. — Iniez. ip. di $^{10}/_{100}$ di milligr. di TR.
28 maggio. — Iniez. ip. di $^{11}/_{100}$ di milligr. di TR.
31 giugno. — Iniez. ip. di $^{11}/_{100}$ di milligr. di TR.
2 giugno. — Iniez. ip. di $^{10}/_{100}$ di milligr. di TR.
4 giugno. — Iniez. ip. di $^{11}/_{100}$ di milligr. di TR.
7 giugno. — Iniez. ip. di $^{12}/_{100}$ di milligr. di TR.
9 giugno. — Iniez. ip. di $^{13}/_{100}$ di milligr. di TR.
11 giugno. — Iniez. ip. di $^{14}/_{100}$ di milligr. di TR.
12 giugno. — Stamani si ha una temperatura di 37°.5. L'eruzione è tutta abbassata al piano della cute normale. Si distingue da questa per il colorito rosso-fosco e per un grado differente di consistenza e di mobilità che è minore nei tratti alterati che nei tratti di cute sana.

XV Osservazione clinica. — Tubercolosi cutanea verrucosa; gomme scrofolose sottocutanee e periostee.

Anamnesi. — R. Elena, d'anni 20, d'Acquapendente, donna di casa; ha padre, madre, quattro fratelli, una sorella, tutti in buona salute, ad eccezione di un fratello minore, il quale è affetto dalla stessa malattia dell'inferma.

Questa giovane ebbe già a soffrire tumefazioni dell'articolazione radio-carpica destra, e di quella della falangina con la falangetta dell'indice della mano sinistra, per cui fu necessaria la disarticolazione della falangina. Contemporaneamente cominciarono a manifestarsi sulla cute delle eruzioni che vi si osservano anche ora.

Stato attuale. — La nutrizione generale è discreta, il pannicolo adiposo un po' scarso, lo sviluppo muscolare normale, la statura un po' bassa, regolare il sistema scheletrico. Sulla cute si notano soluzioni di continuo ulcerate, eruzioni verrucoidi e cicatrici grandi dalla moneta di uno o due centesimi ad uno scudo, di forma tondeggiante, ovolare od irregolare; le ulcerazioni mostrano i margini tagliati a filo, le altre eruzioni non ulcerate sono di colore rosso-scuro giallastro, presentano qua e là delle piccole soluzioni di continuo, da cui geme un materiale siero-purulento ed anche un po' misto a sangue, e all'intorno hanno un alone roseo.

Alcune ulcerazioni sono ricoperte di croste piuttosto dure, ma fragili. Notiamo ancora cicatrici cutanee di dimensione assai varia e di forma irregolare:

talune piccole, ovolari, della grandezza di un piccolo fagiuolo, altre a forma prevalentemente lineare, lunghe circa un centimetro, altre ancora tondeggianti, grandi da una moneta di due centesimi a un doppio soldo e più, isolate, oppure confluenti.

Nella regione dorsale della mano destra, dalla parte esterna, in corrispondenze del IV e V metacarpo e del III inferiore del cubito del medesimo lato, esiste una eruzione secca e scabra a forma rotondeggiante, costituita da vegetazioni carnose, spostabile sui tessuti ossei sottostanti, di aspetto verrucoso, interrotta da solchi lineari di colore rosso oscuro, e solo qua e là con delle piccole erosioni epidermiche, da cui geme essudato scarso siero-sanguinolento. Al di là di quest'alterazione, sul braccio si osserva una tumefazione di forma irregolare, grossa quanto un uovo di pollo, con cute indurita, sotto della quale si avverte una distinta fluttuazione, e nella periferia le parti molli indurite, un po' meno mobili del normale dall'osso sottostante. Circa nella metà inferiore della gamba, verso l'interno notasi un'ulcerazione profonda circa 4 millim., di forma ovale, larga quanto una moneta da due cent. con margini tagliati a filo, fondo con bottoni di granulazione carnosa, molli, pallidi, facilmente sanguinanti, ricoperta da essudato siero-purulento: tale ulcerazione interessa la cute e il tessuto sottocutaneo, intorno ad essa vi è un discreto alone rosa, più carico verso la parte più centrale, meno alla periferia, in corrispondenza di esso la cute non è mobile nei suoi differenti strati ed anche poco mobile sullo strato di connettivo sottostante.

Un sei centimetri più abbasso, e un poco più anteriormente dell'alterazione cutanea ora descritta, ne notiamo un' altra consistente in una cicatrice della grandezza di un doppio soldo, irregolare, depressa in alcuni punti, stirata verso l'osso, che qua e là presenta qualche piccola soluzione di continuo, questa cicatrice è poco mobile nei tessuti sottostanti (connettivo, sottocutaneo, ossa) e anzi nella parte centrale non lo è affatto, essa pure è circondata da un alone, ma più irregolare del primo, e di color rosso fosco. Le cicatrici si trovano nelle seguenti regioni: nella parte dorsale delle dita e della mano sinistra, quattro piccole ed una maggiore, tondeggiante, della grandezza di un soldo. Nel terzo inferiore dell'avambraccio sinistro nella regione estensoria, tre cicatrici, un' altra grande quanto uno scudo nella faccia interna dell'antibraccio. Il terzo medio e superiore dell'avambraccio nella regione estensoria è occupato da una lunga cicatrice che si continua in alto e all' interno fino alla metà inferiore del braccio, i suoi margini sono irregolari nella piega del cubito. Nella parte interna del braccio, nel suo terzo inferiore notiamo una piastra crostosa della grandezza e della forma di un grosso fagiuolo, circondata da un piccolo alone rosso fosco; tentando di esportarla lascia scoperta una superficie umida per essudato siero-purulento.

Al di là di questa crosta vedesi un' altra cicatrice, ed un'ultima lunga circa 8 centimetri e larga 3 sulla superficie interna, e in parte sull' anteriore del braccio. Tutte queste cicatrici giungono fino allo strato muscolare.

Esame microscopico di un tratto di cute. — Della cute, asportata dalla eruzione verrucosa, del dorso della mano destra dell'inferma n. 17, e tenuta per 12 ore in alcool ordinario e 12 in alcool assoluto, dopo di averne fatta inclusione in paraffina, se ne eseguono tagli al microtomo. Le sezioni si colorano con colorazioni istologiche semplici di ematossilina ed eosina, e col picrocarminio, e, principalmente, col metodo di Ehrlich per la ricerca del bacillo della tubercolosi, tenendole 12 ore nel liquido di Ziehl, e poi eseguendo la decolorazione con soluzione di acido nitrico, più debole di quella che si usa pel bacillo tubercolare polmonale.

Esame microscopico. — L'esame microscopico si esegue con deboli e forti ingrandimenti del microscopio Zeiss.

Lo *strato corneo* in alcuni punti è scomparso, in altri è scollato dalle parti sottostanti; e dove persiste fa rilevare un notevole accrescimento nel suo spessore.

Strato lucido. — Non presenta nulla di anormale, dove è possibile rinvenirlo; perchè strato granuloso e strato lucido fanno entrambi difetto, dove la alterazione è più avanzata.

Strato granuloso. — È più spesso del normale. Le cellule conservano la loro forma poligonale allungata; il protoplasma è ripieno di finissimi granuli jalini, evidenti col bleu di metilene; evidenti sono pure i nuclei colorati intensamente, e, in qualche cellula, anche i nucleoli. Esso in parte si confonde cogli elementi dello strato del Malpighi, tanto che non è facile distinguere gli elementi dell'uno da quelli dell'altro.

Nello strato granuloso si trovano qua e là fuori delle cellule, piccolissimi granuli, di forma irregolare, i quali costituiscono talvolta una striscia. In un tratto, lo strato corneo, lo strato lucido, lo strato granuloso ed il reticolo del Malpighi sono alterati, così da formare delle piccole cavità cistoidi, ripiene di emazie, le quali cavità si estendono fino allo strato papillare. Tra le emazie vi sono ammassi di corpuscoli simili a leucociti, di forma irregolare, di grandezza varia, e con tinta brunastra.

Lo *strato mucoso* del Malpighi presenta un accrescimento parecchie volte maggiore del normale, e manda degli zaffi tra papilla e papilla enormi e profondi. Alcuni di questi zaffi o propagini, portano nell'estremo anche propagini secondarie, le quali non sono mai nuovamente inosculate tra di loro. Le cellule di questo strato sono ben distinte, come pure distinto è il loro nucleo; il quale in alcune, è nello stato di cariocinesi. Spesso lo strato cilindroide non è molto regolare ed è interrotto da corpuscoli simili a leucociti.

Derma. — Tanto il derma superficiale, come il derma profondo o reticolare, sono alterati e percorsi da una densa infiltrazione di cellule, simili a leucociti, che descriveremo in seguito.

In corrispondenza della sommità di certe papille, accanto allo strato mucoso, in qualche tratto si trovano delle emazie. Lungo il percorso dei vasi delle papille poi si notano numerosi leucociti, i quali prendono tale prevalenza alla base delle papille da dare al derma l'aspetto di un tessuto fatto quasi fittamente da cellule simili a leucociti, ed interrotto appena da qualche fibra connettivale, che si vede qua e là sparsa nel medesimo. Queste cellule hanno forma rotondeggiante, ma non sempre regolare, perchè essendo addossate le une alle altre, per lo più sono schiacciate e la loro periferia perciò è irregolare. Il loro protoplasma è granuloso, ed il nucleo è poco visibile.

I vasi sanguigni tanto nel derma papillare, quanto in quello reticolare si sono moltiplicati, e nel loro percorso sono ricoperti da cellule simili a leucociti.

Oltre che nella sommità delle papille, come si disse, si vedono qua e là, specie nel derma reticolare, delle emazie a piccoli gruppi, nettamente delimitate, di colore giallo.

Molte osservazioni sono state fatte per la ricerca del bacillo tubercolare, ma solo una volta abbiamo potuto vedere un unico bacillo ben colorato colla fucsina, nettamente distinto, e per nulla differente dal bacillo di Koch. Spessissimo invece abbiamo vedute delle forme granulari colorate colla fucsina, le quali non aveano l'apparenza di sostanze amorfe, ma apparivano quali residui di sostanze a struttura regolare, probabilmente bacillare tubercolosa.

XVI. Osservazione clinica. — Scrofuloderma nodulo-ulcerante della cute e della mucosa nasale. Probabile sifilide ereditaria.

Anamnesi. — Achille Agostino, di anni 23, barbiere, nato a Viterbo.

I fratelli, le sorelle e i genitori godono buono salute, nè v'ha notizia in famiglia che abbia relazione colla sua infermità.

Solo da tre anni l'infermo avrebbe cominciato a notare la presente malattia, la quale esordì con una piccola eruzione, ricoperta da croste, in corrispondenza del lobulo nasale, e che andò poi lentamente diffondendosi fino a che otto mesi fa prese un rapido sviluppo, in modo da occupare quasi per intero il naso come ora.

Stato attuale. — L'infermo è di costituzione scheletrica regolare, ha pannicolo adiposo non abbondante, colorito della cute pallido, quello delle mucose visibili roseo pallido.

Il naso è aumentato notevolmente di volume, nei suoi due terzi inferiori, che sono rappresentati quasi da una enorme pallottola rossastra. La cute che ricopre questo tratto è di colorito rosso fosco, con dei sollevamenti miliariformi grigiastri, e al tatto si mostra un poco più calda della cute delle parti vicine. Le pinne notevolmente ispessite ed un po' indurite, nel loro esterno, sono invase da due ulcerazioni della grandezza approssimativa di una moneta da due centesimi, che si estendono anche un po' nell'interno del naso e si approfondano per circa 1|2 centim. nell'interno del tessuto, dai margini irregolari e dal fondo lardaceo, ricoperto da scarsi bottoni carnosi e da materiale purisimile. Nell'interno, la mucosa delle pinne è scabra, ispessita, non ricoperta da epitelio, cosparsa da croste dure, giallo-nerastre. Anche le ulcerazioni cutanee sono ricoperte in parte da croste purulente, scabre, spesse. Il setto nasale cartilagineo è in gran parte distrutto da una ulcerazione che persiste tanto verso il setto carneo ulcerato in parte, come nel setto osseo.

Bastano le semplici manovre di medicazione, perchè l'organo dia sangue.

L'infermo non avverte che un po' di calore della parte.

XVII. Osservazione clinica. — Sifilide ereditaria con gravi lesioni tubercolari della faccia.

Domenico di Pietro, di anni 22, contadino di Marano Equo. Ha i genitori viventi in buona salute, e due fratelli ed una sorella anch'essi in buona salute.

L'infermo, che per lo passato non avea sofferto altra malattia all'infuori di una lesione suppurante al terzo metacarpo della mano destra e di una linfoadenite al collo, terminata pure in suppurazione, all'età di circa 15 anni, gli comparve la presente infermità, che esordì con ulcerazioni nell'interno del naso e con noduli sulle pinne, e andò poi mano mano estendendosi fino a raggiungere lo sviluppo che ha presentemente.

Stato attuale. — Sviluppo generale ritardato, colorito delle mucose roseo, della pelle bruno pallido; nutrizione scarsa.

Cute. — L'alterazione principale è localizzata alla faccia, e nel suo insieme risulta di lesioni nodulari ulcerose, con distruzioni profonde e cicatrici, deformando notevolmente il naso, la cui punta è in parte abbassata al livello delle gote, in parte distrutta.

I suoi confini sono: in basso, nella parte destra, oltrepassa appena i limiti tra pelle e mucosa labbiale, nella parte sinistra tocca questi limiti nella metà interna, mentre che nell'esterna se ne allontana bruscamente di circa 1 centim. Il limite destro è segnato da una linea pressochè retta, che, partendo da tre centimetri sotto l'angolo interno dell'occhio, scende in basso, dividendo per metà la parte destra del labbro superiore. Il limite sinistro comincia ugualmente circa 3 centim. sotto l'angolo interno dell'occhio, e si dirige simmetricamente a sinistra, arrestandosi però 1 centim. sopra il margine labiale. Gli estremi superiori dei limiti destro e sinistro sono riuniti da una linea curva, la cui convessità superiore è posta circa 1 centim. sotto l'angolo naso-frontale. Questa eruzione è differente nei vari tratti della sua superficie: nella parte superiore, verso la radice del naso, presenta una crosta dura, grigio-verdastra, aderente saldamente ai tessuti sottostanti, sui quali si eleva circa di un mezzo centimetro, ed è di figura ellittica coll'asse maggiore diretto di traverso, ed è grande come una grossa fava. Vicino ed in basso di questa crosta, c'è una superficie, della grandezza di uno scudo, di pelle arrossita, arida e coperta di squame bianche e secche; nella parte sinistra questa cute è circondata da grosse croste simili alle già descritte, ma meno esuberanti. Vi sono al disotto di queste croste delle ulcerazioni con mediocre perdita di sostanza, cosparse di detrito purulento. Questa cute nella parte inferiore, è limitata da una fenditura trasversale che immette nelle cavità nasali, e, a sinistra, è circondata da croste in via di distacco più sviluppate inferiormente. Sotto la fenditura nasale, l'eruzione è a sinistra ulcerosa e squamosa, a destra crostosa, con croste rosso brune screpolate, e attraverso alla screpolatura si vede un liquido purulento di mediocre densità, che fuoriesce fra le croste, quando queste vengono compresse.

Ne risulta una deformità per cui la sporgenza nasale è completamente distrutta nei due terzi inferiori e le aperture nasali sono costituite da una stretta fenditura trasversale.

Le eruzioni secondarie sono in numero di tre a destra, una a sinistra. Delle tre destre, la più alta è posta tre centimetri sotto l'angolo esterno dell'occhio, ha forma tondeggiante; è estesa come una moneta da due centesimi; è formata da una crosta gialla verdastra, umidiccia, screpolata e circondata da un alone di pelle rossa, ispessita, molle; è dolente alla pressione: allontanata la crosta, si mette allo scoperto un'ulcera, il cui fondo è coperto di detrito purulento. L'eruzione media è posta 2 centimetri all'infuori dell'angolo boccale, ha forma ellissoide, è screpolata e dalle screpolature fuoriesce un liquido purulento. L'inferiore corrisponde a quattro centimetri avanti, ed uno sotto l'angolo del mascellare inferiore, ha colorito rosso brunastro. L'eruzione sinistra è posta a 2 centimetri di distanza dalla sinfisi geniena; è reniforme coll'ilo verso l'interno, grande quanto una grossa fava, e ricoperta da una crosta giallastra screpolata.

Riportando qui la nomenclatura fatta proporre dal prof. Campana al dottore Degola di Genova, colla quale si illustrano le differenti fasi alle quali può andare incontro il lupus, coll'adottare la nomenclatura semplicizzata che si usa per i sifilidermi, distingueremo il lupus semplice in

1. Lupus maculoso;
2. L. papuloso semplice;

3. L. papulo-squamoso;
4. L. verrucoso;
5. L. ipertrofico;
6. L. nodulo-ulcerante;
7. Tubercolosi (o lupus che si voglia dire) follicolare, sebipilifera (acne degli scrofolosi, acne roseo in alcune varietà);
8. Tubercolosi sottocutanea, o gomme tubercolari di alcuni.

Colla denominazione di lupus nodulo-ulcerante vorremmo indicare la fase di ulcerazione autoctona del nodulo luposo, senza l'intervento di altro contagio.

Verificandosi altri contagi con quello del lupus, è da ammettere la esistenza di lupus misti.

a) misti a sepsi, e a malattie della nutrizione vasale (per alcoolismo, gotta);

b) misti a sifilide;

c) misti a vizi di nutrizione di tessuto, per stati costituzionali, e disturbata innervazione e circolazione, atonia per infezioni croniche.

Per vedere se l'elevamento termico che noi abbiamo notato nei nostri infermi fosse proporzionato a quello già ottenuto da altri osservatori, siamo andati a vedere i quadri ottenuti dal dott. M. Carruccio nel 1891. Essi assai poco differiscono dalle nostre medie. Prendendo delle medie delle temperature massime dopo la prima iniezione, e quelle avute nella metà della cura, e quelle infine di cura, abbiamo notato il seguente ordine di numeri:

	Temperature nostre	Temperature del dott. Carruccio
I. *Periodo*:	Temp. 38°.5	Temp. 38°.8.
II. *Periodo*:	Temp. 37°.9	Temp. 38°.2.
III. *Periodo*:	Temp. 38°.2	Temp. 38°.2.

Dal che si vede come la differenza sia minima tra le nostre temperature e quelle del dott. Carruccio.

Noi abbiamo potuto vedere, come altri, che spesse volte l'organismo non reagì alla prima iniezione, mentre poi reagì in un modo anche abbastanza accentuato nelle successive. E ciò non si deve mettere in rapporto colla dose giornaliera troppo piccola di tubercolina, perchè in seguito, colla stessa quantità si è notata reazione. Le più forti reazioni, nei casi nostri, si sono avute in quelli che aveano tubercolosi estesa delle glandole linfatiche.

Il mio maestro Baccelli diceva: « E' degno di nota che sotto l'azione della « linfa s'infiammano punti non sospetti, nei quali il bacillo era ancora latente ». Quest'affermazione che onora l'esattezza di chi la pronunciava, in tempi in cui ogni nuova manifestazione tubercolare, dopo l'uso della tubercolina, si attribuiva alla tubercolina, è stata pienamente confermata nelle nostre ultime osservazioni; nelle quali i fenomeni polmonali erano così dubbi che solo l'azione della tubercolina riuscì a farli essere evidenti. Quest'osservazione collima poi con quanto abbiamo riferito più su. In uno dei detti infermi con tubercolosi verrucosa della

mano si aveano cicatrici sparse nell'arto superiore ammalato, dall'apparenza di cicatrici non più infette da tubercolosi; e pure esse infiammavano in tutte le somministrazioni di tubercolina, e si aveano delle chiazze eritematiche sparse costantemente negli stessi punti, tutte le volte che si somministrava il detto rimedio. Chi sa della pertinacia del processo tubercolare, intende che questo è inesorabile anche in corrispondenza di una cicatrice, non abbandona che per gradi il male, e quindi comprende che quelle reazioni si doveano al processo tubercolare latente, tanto in cute cicatricea, quanto in cute apparentemente sana.

Per tre anni scolastici successivi (1894-95, 1895-96, 1896-97) nella Clinica del prof. Campana, a scopo diagnostico e curativo, si praticarono iniezioni dell'antica tubercolina di Koch in circa 80 individui, scelti tra i malati di morbi cutanei e venereo-sifilitici. Degli 80 iniettati solo 38 ebbero reazione generale con tutta quella fenomenologia che suole accompagnarla. E dei 38 individui che ebbero reazione generale, se ne riconobbero:

24 affetti da tubercolosi
8 » sifilide
2 » psoriasi
1 » pellagra
1 » mollusco contagioso
1 » eczema rubrum cronico
1 » dermatite erpetiforme di Duhring.

La reazione generale che si osservò negli individui che non erano stati riconosciuti tubercolosi, non fu da noi attribuita a tubercolosi latente, perchè gli esami fisici dei malati e quelli microscopici degli espettorati riuscirono sempre negativi: nè si potè pensare che l'elevazione termica fosse dovuta ad altra malattia febbrile, perchè nè prima dell'iniezione, nè dopo passato il periodo di reazione tubercolinica, si ebbero mai elevazioni febbrili.

Ciò non ostante la reazione tubercolinea presentava quella stessa fenomenologia che si osserva nei malati di tubercolosi: difatti uguale era la distanza tra la reazione generale e il momento dell'iniezione, e si avea sempre la solita sintomatologia, consistente in prostrazione generale, dolori vaghi lungo il dorso, pesantezza di testa, cefalalgia, pallore dopo la reazione ecc. Intanto quasi sempre potemmo vedere, che quando gli individui reagivano alla tubercolina, se non erano tubercolosi, erano essi degli infermi che aveano sepsi localizzata sulla superficie del corpo o in qualche organo interno, o erano individui anemici, denutriti o neuropatici, di modo che si pensò che mentre in questi la tubercolina desta una reazione perchè ha un'azione speciale sul sistema nervoso indebolito, negli altri dà reazione perchè mette in circolazione un materiale pirogeno che è causa della febbre (prof. Campana). Queste idee venivano infatti convalidate dall'osservazione clinica, perchè comunemente si vedeva che gli individui affetti da tubercolosi davano reazioni molto forti quando erano molto settici, e

viceversa non aveano punto reazione, o molto debole, gli individui affetti da forme di tubercolosi cutanea senza sepsi. Vero è che non tutti gli individui settici reagiscono, ma ciò è forse spiegato dalla maggiore o minore quantità di sepsi, e dalla maggiore o minore irritabilità dei centri termici di ciascun individuo, e perciò non si possono addirittura fare delle classifiche, in modo da categorizzare esattamente gli individui che sotto l' azione della sepsi reagiscono e quelli che vi sono refrattari, perchè in qualche caso si è avuta la elevazione termica senza peraltro che l' infermo fosse anemico, denutrito e settico, ma che invece era addirittura la sembianza della salute, se se ne eccettuava la malattia cutanea, che per sè stessa non poteva avere una grande influenza sullo stato generale. E viceversa osservammo dei casi, in cui, quantunque l'esame fisico e l'esame microscopico ci avessero dato una indiscutibile certezza della diagnosi di tubercolosi, pur tuttavia non si riuscì a destare una reazione generale con una dose di tubercolina che in altri malati l'avea data solenne: e in altro caso, in cui pure la diagnosi fisica era stata confermata dall'esame microscopico, si ebbe reazione generale, ma solo alla quarta iniezione.

Qualche disparità di manifestazione sintomatica notata nei tre anni di esperimento si deve attribuire più che alla tubercolina tipo, alle proprietà speciali della tubercolina di un anno differente da quella di un altro anno; infatti nel primo anno di esperimenti, la trovammo un mezzo diagnostico più sicuro e più precoce, perchè dava reazione dopo 16–18 ore dall'avvenuta iniezione; nel secondo anno invece le reazioni avvenivano dopo un tempo più lungo, e spesso si avea forte eritema sulla superficie del corpo, cosa che nel terzo anno non abbiamo mai osservata.

I. *Eritema tubercolinico* (*morfologia).*

L'eritema tubercolinico, da non confondersi colla dermatite che si desta nel luogo di localizzazione del male, è un fenomeno degno di nota, specialmente per le particolarità anatomiche che vi abbiamo trovate noi. Il fenomeno è dato per lo più da un eritema sparso delle regioni toraciche, di rado di altre regioni del corpo: se non sono quelle prese da eruzione luposa evidente. In un caso avuto in Clinica, si manifestava rossore diffuso dalle mammelle in giù, uniforme, più vivo in alcuni tratti, e più accentuato sui fianchi e sull'addome e verso le mammelle. Mancava sulla regione anteriore del terzo superiore della coscia destra, dove v'era una eruzione nodulare luposa, su vasta cicatrice. Questo rossore era appena accompagnato da lieve turgore della cute, che non era tesa, nè liscia.

In altro infermo si notò una eruzione eritematosa formata in gran parte da macchie di varia grandezza, di forma irregolare, ma disposte con una certa simmetria ai lati del torace, tanto anteriormente che posteriormente; tali macchie erano appena rilevate, di colore rosso vivo, che sparivano alla pressione. Sul

dorso delle mani e sulle superfici estensorie delle braccia l'eruzione si mostrava come piccoli punti rilevati, molti dei quali rispondevano all'impianto di peli e follicoli sebacei.

II. *Eritema tubercolinico (patologia).*

Che cosa rappresenta questo esantema? è esso l'esantema che accompagna soventi le iniezioni di sieri curativi, od altro?

Dal modo di presentarsi della eruzione, dal suo sustrato anatomico, dal modo di svolgersi in una delle osservazioni da noi avute, noi dobbiamo considerare questa manifestazione come differente da quella data dai sieri. Infatti essa si presenta con manifestazioni eritematiche assai superficiali, quasi di una semplice iperemia; quello dei sieri segue la morfologia e soventi la distribuzione degli eritemi polimorfi. Questo è legato, per distribuzione di sede, alla presenza di un'altra localizzazione; alla localizzazione che noi abbiamo rinvenuta nel derma sotto forma di infiltrati flogistici, certo non di origine acuta; finalmente questo eritema, mentre che dura ancora l'azione del rimedio sulle sedi con evidenti eruzioni va a poco a poco disparendo, o non più presentandosi nelle altre sedi; ciò che vorrebbe dire che questo eritema non più si produce perchè è mancata la condizione della predisposizione locale; essendo questa dispersa sotto la azione del rimedio. Come le gravi infiltrazioni lupose diminuiscono, le lievi, le superficiali devono disparire, se il rimedio vi agisce.

III. *Eritema tubercolinico (Esame anatomico).*

Col permesso dell'inferma asportammo un branellino di cute di un tratto del corpo, ove si era sviluppato l'eritema tubercolinico, lo ponemmo per alcuni giorni ad indurire in alcool ordinario a 45°, prima, e poi in alcool assoluto: quindi lo includemmo con adatto metodo in paraffina semplice per poi sezionarlo. Si fecero dei tagli al microtomo, di cui alcuni furono colorati con carminio litico ed acido picrico, ed altri con ematossilina ed eosina. Osservati al microscopio Zeiss, oculare n. 3, obbiettivo BB, si vedono le seguenti alterazioni, tanto nell'epidermide, come nel derma: Nell'epidermide si nota una relativa diminuzione di tutti gli strati epidermici. Lo strato corneo, pressochè tutto distaccato, esiste solo sotto forma di residui di squame, sotto delle quali si vedono dei piccoli accumuli di leucociti, alcuni granulosi, altri fragmentati, misti a detriti e ad emazie, per lo più scolorate. Qua e là qualche cellula leucocitoide tra gli spazi cigliari plasmatici epidermici. Qualche cellula epidermica, con idrope, o distacco perinucleare.

Nel derma poi si vede un'infiltrazione leucocitaria localizzata in gran parte nel derma. Tanto nella porzione papillare di esso quanto nella reticolare si vedono le anse capillari circondate da leucociti. Nella parte tra il confine della sezione papillare del derma sulla reticolare occupante più lo strato papillare, i leucociti sono ammassati così da non essere distinti l'uno dall'altro, e sparsi ma

molto avvicinati, da costituire dei blocchi di accumuli rotondeggianti come piccoli nodetti. Le cellule che le formano sono esse pure simili a leucociti, ma in gran parte granulose, che hanno perduto la facilità a colorarsi coi colori adoperati; che presentano dei granuli molto refrangenti la luce, come granuli adipiferi. Alcuni di questi elementi sono così addossati agli altri vicini, da non potersene distinguere bene i contorni.

Annotazioni sugli effetti della tubercolina antica.

Molti osservatori, riconosciuta l'efficacia delle tubercolina, per la sua elettività di azione, hanno creduto giusto che se ne continuasse lo studio; e per le qualità già da essa dimostrate in certe malattie che furono oggetto di osservazione, e per poterla studiare in altri processi morbosi, nei quali se ne negarono i benefici effetti.

Intanto, è un fatto degno già da prendersi in considerazione quello della elevazione della temperatura, che si riscontra sovente negli organismi in cui vi è un focolaio tubercoloso, Là dove noi non abbiamo altro che il sospetto, ma ci manca l'osservazione obbiettiva semiologica e l'osservazione batteriologica, per venire ad un criterio di certezza diagnostica, sia perchè l'esame microscopico sia riuscito negativo, sia perchè il luogo ove il focolaio tubercolare si trova non è accessibile nè ad un esame fisico, nè ad un esame microscopico, essendo impossibile avere gli elementi istologici ed i prodotti flogistici o di detrito da esaminare, la reazione locale costante, e quella generale frequente che si ha dopo l'iniezione di tubercolina ci fa soventi sicuri della diagnosi. Abbiamo potuto vedere che 1 o 2 milligm. in soggetti tubercolosi sono stati capaci di dare reazione generale come nessun altro agente può dare; e che la stessa quantità iniettata in individui sifilitici molto deperiti, e in individui affetti da morbi cutanei, che simulavano tutte le sembianze della tubercolosi, per lo più non dava nessuna reazione.

*
* *

Oltre alla reazione febbrile è la reazione locale più interessante caratteristica. Sulla cute quello che era semplice fenomeno statico, diviene sovente fenomeno flogistico; dove l'infiltrazione pareva nulla, sorge un turgore un eritema, una tensione di tessuto, che non è propria del più evidente aggravamento del male, che decorre per sè solo. Eritema, turgore, tensione, essudazione liquida siero-epiteliale nei tratti interrotti, qualche superficiale fenomeno di necrosi follicolare, e, dopo poche ore, diminuzione nello scolo di essudato e pallore delle granulazioni che ricoprono le soluzioni di continuo ulcerose e le piaghe che restano allo scoperto: ecco quello che si vede su tutta la superficie cutanea di un tratto con eruzione tubercolore o luposa, che voglia dirsi.

*
* *

Durante la reazione che negl'infermi della Clinica si è ridestata da due a ventiquattro ore dopo l'iniezione di tubercolina, in qualche caso abbiamo notato un po' di fotofobia, cefalea e prostrazione di forze, altri poi a questi sintomi aggiungevano dolori articolari e dolori vaghi ai lombi ed alla schiena, e brividi di freddo, e senso di ambascia.

In altri infermi poi (M. Letizia), durante il periodo di reazione si ascoltava murmure vescicolare aspro e prolungato all'espirazione alla base del polmone sinistro. Il sintomo che faceva pensare ad un turgore eritematoso del polmone, come quello della cute.

Appunti su alcune proprietà della tub. ant. sulla temperatura.

Dalle fasi delle osservazioni riportate sull'azione della tubercolina, si vede che un fenomeno di essa, quello della temperatura, non è ligato tanto all'azione della tubercolina quanto alla sepsi, che complica le manifestazioni tubercolari. Chi si prenda la pena di percorrere le nostre numerose osservazioni, vedrà che questo fenomeno è comparso abitualmente ove la sepsi è esistita; non si manifesta ordinariamente nei lupus esclusivamente tubercolari.

In parecchi infermi si verificarono fenomeni di lieve avvelenamento, con depressione dei fenomeni di calorificazione, come si verificò in alcuni casi di alcoolismo in individui alcoolisti. Avemmo ciò anche per la tubercolina, in infermo non luposo, ma che era assai suscettibile all'alcool, nel quale dava fenomeni di depressione.

Quest'osservazione è stata pubblicata dal dott. Freccero.

Annotazioni sul lupus e sue varietà
in rapporto all'uso della tubercolina antica.

Un nodulo tubercolare molto avanzato è quasi privo di vasi sanguigni, e poveri ne divengono i tessuti circostanti; perciò questi tessuti hanno un indice di vitalità ed irritabilità differente da un tessuto normale, è resistenza molto debole, che non permette di sopravvivere all'invasione di uno stimolo di una flogosi intensa, che si viene a sovrapporre, allo stimolo ed allo stato anatomico della tubercolosi. Essendo interrotta la circolazione, stimolata energicamente la nutrizione dei tessuti vicini al tubercolo, questo facilmente cade in necrosi.

La tubercolina per la sua azione congestionante sulle ulceri lupose, determina l'eliminazione della sostanza caseosa, distrugge le granulazioni carnose superficiali assai poco resistenti per le predette cagioni.

Lo stesso Koch, fin dal primo momento della sua scoperta, ha detto che la tubercolina non ha azione distruttiva sicura del tubercolo; nè sappiamo che altri

abbia potuto affermare che la tubercolina abbia questa virtù deleteria sul tubercolo; ma la potenza della tubercolina sta nel fatto che indirettamente avvia il processo alla guarigione agevolando la morte del tessuto destinato a morire, dando resistenza agli organi vicini non ancora affetti.

Scosso il torpore dei tessuti ove si annida il tubercolo, essi reagiranno, mercè l'aiuto di altri farmaci dati come tonici, quando non possa portare suo contributo la chirurgia operativa.

Tubercolina T. R.

Annotazioni sugli effetti di questa nuova sostanza.

Poche parole, perchè il tempo è breve da che si osserva su questa nuova sostanza. Questo liquido doveva agire senza dare gravi perturbazioni nel suo uso, e così agisce: questo liquido dovea far risolvere l'infiltramento luposo, e questo risolve: l' abbiamo visto nel nostro caso, sebbene il tempo sia breve, e per aspettarsi tutto quello che la tubercolina T. R. può, bisogna attendere un anno. Questa tubercolina limita la diffusione del processo, quasi immunizza le parti vicine; e così si è verificato in questo caso nostro, nel quale la tubercolina antica non avea dato alcun arresto del male.

Roma, 30 giugno 1897.

II.

DI QUATTRO CASI DI ATROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA

DELLA COSÌ DETTA FORMA

"CHARCOT E MARIE"

per il dott. ENNIO TOGNOLI

Il 10 giugno 1897 entrava nello spedale di Ferrara Giuseppe M., di anni 36, di Vigarano Mainarda, contadino. Non appare eredità morbosa. Il padre morì scorbutico, la madre di marasma. Degli undici suoi fratelli tre morirono bambini; un altro a 13 anni; pare, di peritonite; in lui negli ultimi anni di vita fu notata una crescente debolezza alle estremità inferiori prima, poi anche alle mani.

Il M. non ricorda malattie prima degli otto anni, alla quale età cominciò ad avvertire ipostenia agli arti inferiori e difficoltà nel camminare, aumentata in seguito dalla viziata posizione che assumevano i piedi.

Ebbe il morbillo a 10 anni, verso i 15 si accorse di una diminuzione di forza e d'agilità nelle mani e d' una atrofia nelle gambe. Tentò qualche cura inutilmente, perchè i piccoli movimenti delle dita divennero sempre più difficili, poi impossibili. A 20 anni ebbe qualche febbre e per la prima volta dolori mu-

scolari specialmente alle gambe, intensi e durevoli a destra, lievi a sinistra. Ebbe finalmente la febbre tifoidea che lo tenne due mesi a letto, poi catarro intestinale e coliche, emicranie, cefalee, dolori a carattere artro-reumatico. Non fu bevitore, nè ebbe rapporti sessuali per quanto, a quel che dice, ne sentisse lo stimolo ed avesse l'erezione, attualmente impossibile.

È di giusta statura, presenta una marcata lordosi in corrispondenza delle due ultime vertebre dorsali e delle prime lombari, e deformità pronunziate degli arti.

La conformazione del capo è regolare, i movimenti dei muscoli quasi esagerati, contraendo anche quelli dell'orecchio e del cuoio capelluto.

Negli arti superiori si nota flessione delle falangi sui metacarpi, scomparsa delle eminenze tenari ed ipotenari, e degli interossei. L'avambraccio è pure profondamente atrofico e l'atrofia sale nel braccio fin sopra l'articolazione del cubito, ove si arresta en jarretière. La misurazione ci da:

al polso per l' arto destro	cm.	16. 5.	pel sinistro	cm.	16. -
a metà il braccio	»	» 15. -	»	»	15. -
a 2 cm. sotto l' art.	»	» 21. 5	»	»	20. -
a 2 cm. sopra l' art.	»	» 20. -	»	»	18. -
a 6 cm. più in alto	»	» 25. -	»	»	24. -
al deltoide	»	» 31. -	»	»	30. 5.

I movimenti sono scarsissimi nella mano sinistra; accennati quelli di estensione del pollice e dell' indice, aboliti gli altri. A destra mancano anche questi pochi, però in questa come in quella è possibile e facile il movimento passivo. La supinazione, la pronazione e ogni altro movimento del braccio si compie in modo quasi regolare. La temperatura dell'arto, normale in alto, va diminuendo verso la mano, che è fredda. La pressione sui muscoli e sul decorso dei nervi non provoca reazione dolorosa.

I piedi vari, lievemente equini hanno perduto ogni movimento attivo, la gamba è profondamente atrofica, la coscia lo è solo fin verso il terzo medio.

Al malleolo la destra misura	cm. 17. 5	la sinistra	cm. 17. -
A metà la gamba	cm. 18. 5	»	cm. 19. 5
2 cm. sotto il ginocchio	cm. 21. -	»	cm. 23. -
2 cm. sopra il ginocchio	cm. 24. 5	»	cm. 26. -
18 cm. più in alto	cm. 42. -	»	cm. 41. 5

Facili riescono i movimenti passivi, indolente la pressione. I piedi e le gambe sono fredde. La temperatura della gamba presa a 22 cm. sotto il ginocchio, è quasi di 1°.5 superiore a quella presa a 18 cm. sopra il ginocchio stesso.

Il mioedema è facile a provocarsi nel braccio e nei muscoli del torace, è impossibile nella mano e antibraccio, piedi e gambe.

Conservato il senso di posizione degli arti, però facendoglisi eseguire determinati movimenti, come segnare una lettera nello spazio, tenendo gli occhi chiusi, lo fa a stento e con moti atassici.

Manifesto, sebbene un po' tardo, il riflesso patellare; pronto il plantare, presenti gli addominali e il faringeo, assente il cremasterico. I riflessi oculari sono

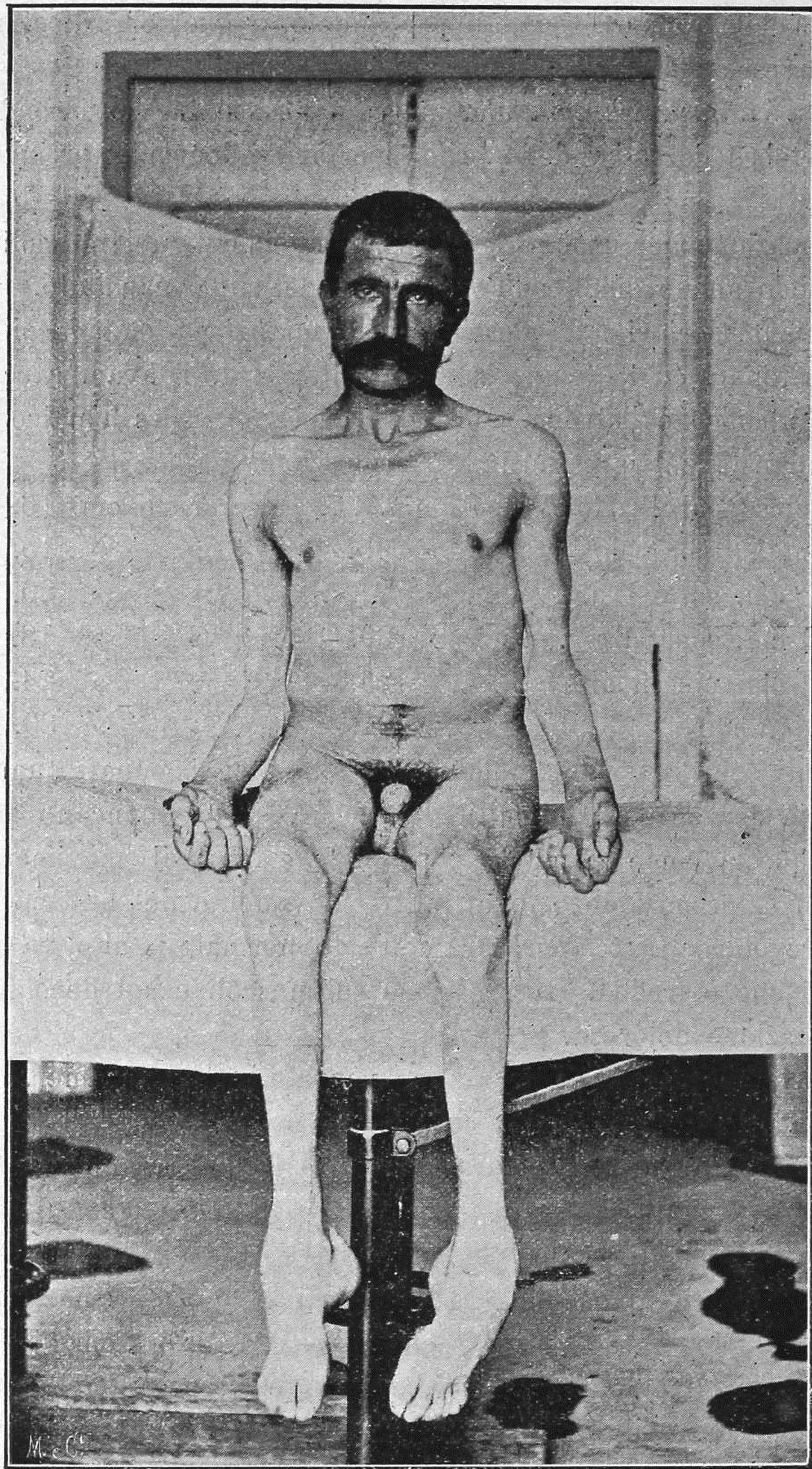


Fig. 1.

pure visibili, ma alquanto indeboliti, specie a sinistra, ove la pupilla è leggermente miotica.

Normali gli sfinteri. La sensibilità barica anch'essa normale, la tattile è diminuita alle mani, la termica alle braccia e alle gambe, la dolorifica general-

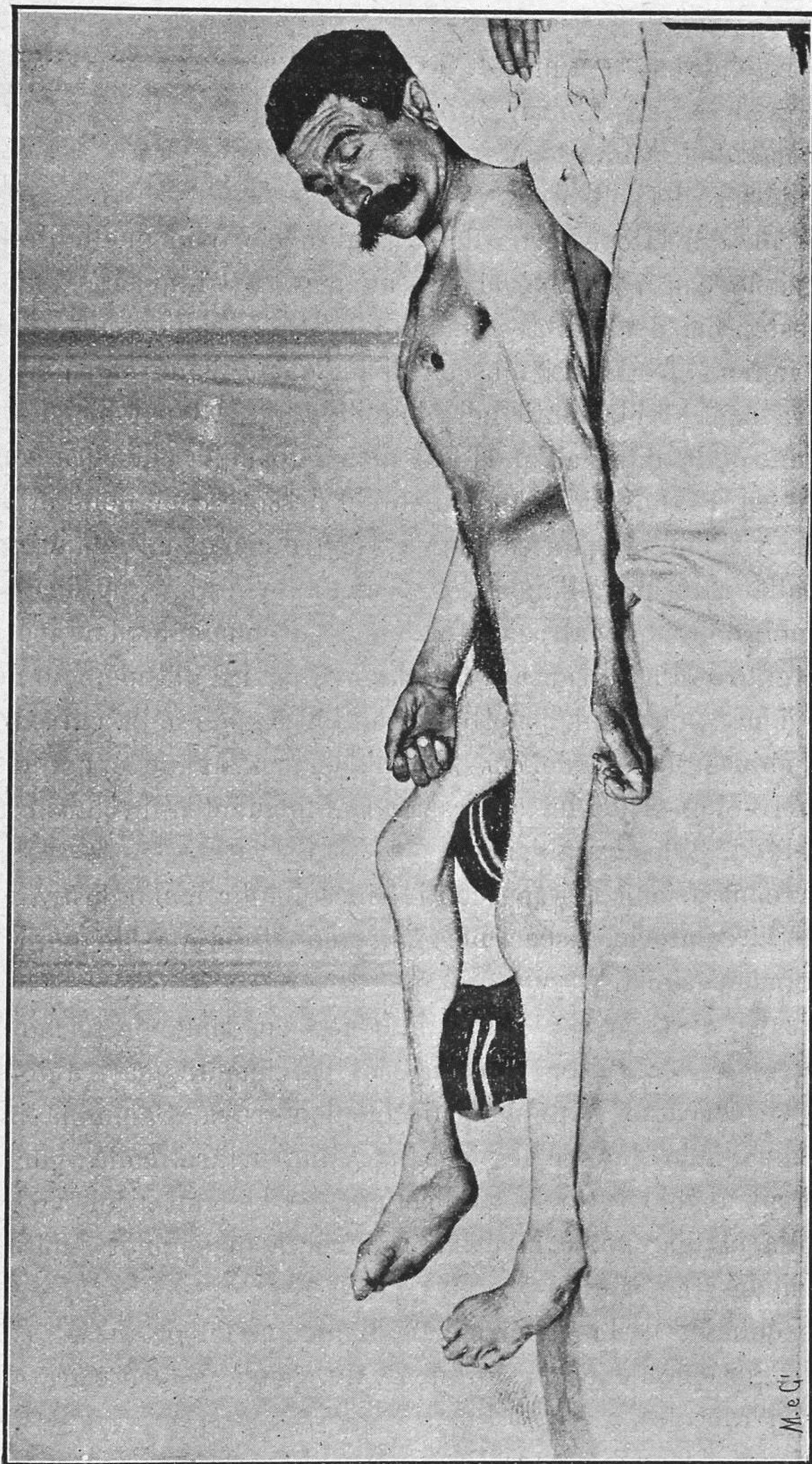


Fig. 2.

mente esagerata, specialmente per la corrente elettrica, il che impedisce l'esattezza e la ripetizione di un esame. Questo fu fatto il 21 giugno con macchina « Spamer » ed ebbi i seguenti risultati :

Colla corrente faradica si ha contrazione:

nel deltoide sinistro con	cm. 1. 5	di immersione, nel destro con	cm. 1. 5
bicipite »	cm. 4. –		cm. 4. 5
tricipite »	cm. 4. –		cm. 4. 5
pronator rotondo	cm. 4. 5		cm. 4. –
supinatore »	cm. 4. 5		cm. 4. 5
flessore com. delle dita	cm. 4. 8		cm. 5. –
Lungo adduttore del pollice	cm. 5. –		cm. 5. 2

Nei muscoli del lato esterno dell'avambraccio e in quelli della mano non si ha contrazione con 7 cm., nè si può aumentare l'intensità della corrente pel dolore. Gli estensori delle dita e i muscoli corti del pollice non reagiscono. Colla corrente galvanica diretta sui muscoli si ha contrazione al catode al momento della chiusura con 11 elementi nel deltoide, con 13 nel bicipite, con 17 nel flessore comune delle dita; all'anode al momento della chiusura con 12 elementi nel deltoide, con 15 nel bicipide, con 16 nel flessore com. delle dita. Questa contrazione è ben visibile, ma piuttosto lenta, mentre con egual numero di elementi la contrazione alla chiusura all'anode è appena apprezzabile. A destra con 11 elementi si ha nel deltoide contrazione all'anode al momento dell'apertura e chiusura, al momento della chiusura al catode, ove manca al momento della apertura; nel bicipite si ha contrazione con 16 elementi al catode nella chiusura, con 18 al momento di chiusura all'anode, con 20 all'apertura all'anode; nel flessore comune delle dita con 16 elementi si ha contrazione al momento di chiusura del catode, uguale a quello di chiusura all'anode.

Nessuna contrazione nei muscoli intrinseci della mano destra e sinistra.

Apparato circolatorio, visceri normali; solo si ha una leggera ipofonesi all'apice del polmone sinistro.

Fatto alzare, si vede che l'ammalato non può rimaner fermo nella stazione eretta; per tentarlo eseguisce una serie di movimenti quasi automatici di calpestio, come se cercasse un equilibrio che non trova. Cammina in modo caratteristico; non potendo flettere il piede, per non urtare colla punta sul suolo, solleva quasi ad angolo retto la gamba, mentre la punta del piede, sempre fortemente rivolta al terreno, è la prima a ritoccarlo seguita subito dal margine esterno del piede stesso.

L'esame chimico delle urine non è di alcuna importanza.

Coll'assistenza dell'egregio dottor Boari, potei vedere i fratelli, di cui riferisco le notizie raccolte.

Luigi, d'anni 44, contadino. Presenta egli pure una marcata atrofia delle estremità limitata dal gomito e dall'estremo inferiore della diafisi del femore. Nella mano è notevole la posizione del pollice, cadente negli altri fratelli verso il cavo palmare, rimane in lui continuamente abdotto; le falangi delle dita sono estese, meno le ultime, che son flesse sulle falangine. Può quasi chiudere la mano a pugno

ed eseguire presso che tutti i movimenti anche minuti, per quanto la forza di flessione sia assai piccola.

Parrebbe che qui il processo atrofico abbia subìto una sosta, avendo le mani quella posizione che è propria dell'atrofia muscolare progressiva all'inizio. Venendo in essa interessati gli adduttori ed opponenti del pollice prima degli altri muscoli, vi è predominio degli antagonisti, onde l'aspetto speciale della mano. Seguono gli interosei e lombricoidi, che le dànno quell'aspetto intermedio fra la mano detta di scimmia e quella ad artiglio. Ha una paresi completa del facciale sinistro, ma i movimenti, specie associati, sono possibili, nè v'è traccia di atrofia.

Dei riflessi manca il patellare; quelli dell'occhio sono un po' tardi, ma presenti; le pupille sono normali. Le gambe, non varicose, sono sede di forte disturbi vascolari (paresi vasomotoria) che lo costringono a tenerle costantemente fasciate.

Sensibilità generale conservata, diminuita la dolorifica.

Ebbe artralgie, non vertigini. Presenta una notevole lordo-scoliosi dell'ultime vertebre dorsali e prime lombari. Il piede sinistro è in forte adduzione (congenita); il destro in buona posizione congenita, entrambi però sono incapaci di ogni movimento attivo. Steppa.

Giovanni, di anni 48, contadino. Colpisce subito il modo di camminare incerto e mal sicuro, simile ma più marcato nello steppaggio a quello dei fratelli, dei quali è più intelligente. Non ricorda malattie prima di 13 anni, alla quale età cominciarono i disturbi trofici e motorî analoghi a quelli del fratello Giuseppe. Ebbe vertigini che lo costrinsero perfino a cadere; dolori muscolari ed articolari, specie agli arti inferiori, intensi e di lunga durata. Ricorda bene che l'affezione cominciò alle dita dei piedi, donde invase le gambe, indi le mani e le braccia.

Dei riflessi quello patellare è assente, il plantare e gli addominali deboli. È presente quello di accomodazione degli assi visivi, assente quello alla luce. Ha pupille fortemente miotiche ed un lieve grado di nistagmo. La lingua è sporta bene, non ha scosse, come non ne hanno nè ebbero mai, neppur nei fratelli, i muscoli sani ed atrofici. Regolari i movimenti delle braccia e gambe, le quali ultime specialmente sono fredde, ed egli dice non sentirle più. Conservato ma lento il senso muscolare, un po' indebolita la sensibilità generale. È notevole una lordosi simile per entità e posizione a quella del primo ammalato. Alto di statura, le ossa delle gambe appaiono meno sviluppate del resto dello scheletro. Ha piede varo, gli è impossibile la stazione eretta pel grande barcollamento, anche ad occhi aperti. Lavora poco e sente le forze diminuirgli.

Ne ho veduti i figli sani e robusti lavorare nei campi; uno di essi è da poco reduce dal servizio militare.

Paolo, d'anni 56, boaro. A 6 anni ebbe il colera, a 10 i primi sintomi della malattia. È poco intelligente, come lo sono del resto anche i fratelli; non vuol parlare del suo male ed è avverso assolutamente a lasciarsi esaminare. Pre-

senta un' atrofia del tutto omologa, ma meno intensa dei fratelli. Steppa, però tende all' andatura atassico-spastica, va senza direzione, incrocia leggermente le gambe. I movimentì attivi della mano sono limitatissimi, nulli nei piedi, freddi e cianotici; i passivi possibili tutti ed indolenti.

Non retrazioni tendinee, piuttosto una certa lassezza delle articolazioni tibio-tarsiche. Sensibilità, senso di posizione degli arti conservati. Manca il riflesso patellare, deboli ma presenti i pupillari, normali gli altri.

Ebbe ed ha tuttora vertigini, a volte con perdita di coscienza; dolori, che chiama reumatici, specie la notte, diffusi a gran parte del corpo; non ebbe mai scosse muscolari; suda con estrema facilità ed abbondanza.

Non fece abusi; ha moglie e figli sani e, a quanto sembra, più intelligenti del padre.

Gli altri fratelli e le sorelle degli infermi godono salute. Esposti per ordine di età e trascurando quelli morti da bambini abbiamo:

Paolo, ammalato;
Pasquale, sano;
Maria, sana;
Luigi, ammalato;
Giovanni, ammalato;
Alfonso, sano;
Giuseppe, ammalato;

Vediamo così una famiglia, in cui quattro fratelli, tutti maschi, non tenuto calcolo di quello morto ragazzo e sull' inizio del male, vengono colpiti tra gli otto e i dodici anni da un' affezione a carattere del tutto familiare. Iniziata in modo subdolo, con disturbi motorî e trofici agli arti inferiori e susseguentemente ai superiori, è venuta man mano e continuamente progredendo specialmente in rispetto dell' atrofia, la quale, profonda nelle parti distali di essi, si arresta ad un tratto e nettamente al di sopra delle articolazioni del gomito e del ginocchio.

Essa spicca di fronte all' integrità dei muscoli che le stanno subito al di sopra e che però non presentano ipertrofia nè falsa nè vera. Camminano tutti nello stesso modo e sono veri tipi di quell' andatura che Charcot disse « steppage ». Hanno disturbi vasomotorî, crampi, alcuni vertigine, integrità delle sensibilità specifiche; la generale presenta in due di essi leggerissime alterazioni. L'esame elettrico, assai incompleto e fatto in uno solo, ci mostra un accenno a R. D. nel flessore comune delle dita di sinistra, mentre manca ogni reazione nei muscoli già atrofizzati. Non si notano scosse fibrillari nè alterate le funzioni della vita vegetativa; quelle della vita intellettuale sono invece piuttosto indebolite.

Venendo alla diagnosi della forma pel modo di insorgere, pel presentarsi contemporaneo dell'atrofia e della paralisi, per la mancanza di vera R. D., per la perfetta simmetria delle lesioni, per l'eredità, possiamo escludere in modo certo la poliomielite acuta e sub-acuta, e quella forma cronica, ancor tanto vaga,

non ostante i lavori di OPPENHEIM, di NONNE e l'autorità di DÉJERINE ([1]) che ritiene possibile la poliomielite cronica semplice. La mancanza poi di alcuni riflessi, specie i profondi, di ogni fatto spastico mette fuori di discussione la sclerosi laterale amiotrofica, come la familiarità, l'assoluta e continua mancanza di disturbi trofici della pelle, la sensibilità relativamente normale, la siringomielia. Parrebbe più probabile la diagnosi di polineurite, che però si deve rigettare ugualmente, ricordando che quattro fratelli ne sono affetti, che non c'è una conclamata R. D., che non si è mai potuto provocare dolore alcuno alla pressione sui nervi e sui muscoli, alla mancanza di profonde alterazioni della sensibilità, all'inizio e alla lentezza del decorso.

Non potendosi pensare alla paralisi bulbare, alla pachimeningite ipertrofica, non rimane dubbio che noi ci troviamo di fronte ad un processo di atrofia di muscoli, lentamente cominciata ed in continua progressione.

Ci si presenta subito la domanda se si tratti qui di una forma miopatica o di una mielopatica pura o non piuttosto di una delle tante varietà che la vasta mente di CHARCOT (1) seppe raccogliere ed enumerare.

Accettando pel momento la distinzione ancor quasi comunemente ammessa, vediamo come i nostri casi non possano sicuramente ascriversi nè alle une, nè alle altre. Per vero, il tipo che fu detto di Duchenne e Aran rarissimamente comincia prima dei 20 anni e GOWERS ([3]) dice essere inverosimile che si inizi prima dei 10 e quasi mai è familiare. I pochi casi conosciuti di VERDING ([8]), dove per altro si avevano anche sintomi della forma miopatica, di HOFFMANN ([9]), di BERNHARDT ([10]), in cui l'atr. m. progr. è familiare, cominciano prima di un anno e son troppo rapidamente mortali perchè possano farci dubitare, sapendo poi anche che queste forme non cominciano agli arti inferiori. Escluderemo quindi questo tipo, sebbene l'atrofia cominciata dai piccoli muscoli degli arti, l'accenno alla R. D., il mioedema, lo stato normale delle sensibilità specifiche in rapporto alle alterazioni per quanto lievi di quella generale, i disturbi vasomotorî oculopupillari siano così spesso propri di questa forma.

Le atrofie idiopatiche invece sono quasi caratterizzate dalla familiarità, dal presentarsi nell'età giovanile, eppure nessuno dei tipi conosciuti è simile ai nostri.

Nessuno dei nostri infermi presentò la pseudo-ipertrofia propria della paralisi mio-sclerotica di Duchenne ([11]), nè si può pensare all'atrofia giovanile di Erb per la integrità dei muscoli del cingolo scapolare, perchè in essa mai sono interessati i muscoli della mano, mentre bene spesso qualche muscolo è in istato di ipertrofia reale od apparente; nè a quella di Landouzy e Déjerine, comprendente la forma di Duchenne, che comincia a 3 o 4 anni e attacca prima ed in modo speciale i muscoli del viso e scende rispettando sempre le

(1) CHARCOT. Le Progrès médical, 7 marzo 1885, pag. 179.

estremità degli arti. Questi fatti ci bastano pure per escludere la forma che LEYDEN distinse, MOEBIUS riannodò alla forma di Duchenne, e quella di Zimmerlin dove l'atrofia si diffonde dalle parti superiori e centrali verso la periferia.

Non ci rimane allora che la forma la quale ricevè il battesimo scientifico da CHARCOT e MARIE (1) col nome di « Forma particolare di atrofia muscolare progressiva » intraveduta da LANDOUZY e DÉJERINE ([12]) « atr. musc. progr. a tipo tibiale ant. » detta poi da TOOT ([13]) a. m. p. a tipo peroniero, da HOFFMANN ([14]) neuritica prima, neurale poi, e finalmente dal DE GIOVANNI ([15]) e MARINESCO ([16]) atr. musc. progr. a tipo Charcot e Marie. Accetteremo questo nome che non implica alcun concetto nè anatomico, nè sintomatologico e ad essa ascriveremo appunto i casi che abbiamo raccolti.

Tutta la sindrome dei fenomeni si accorda alla descrizione che di questo tipo ci hanno dato i maestri. Dal modo di cominciare della malattia all'atrofia così caratteristica della estremità degli arti, dalla familiarità al decorso, al modo di camminare, ai disturbi vasomotorî e della sensibilità generale, all'esserne affetti i maschi e salve le donne, tutto ci dice che siamo nel vero. È però necessario ricordar subito che, se tre degli infermi si rassomigliano perfettamente, nell'altro (Giovanni) troviamo dei fatti che dagli altri si differenziano. La miosi estrema delle pupille « vere pupille tabetiche », il segno di Argill-Robertson, l'abolizione assoluta dei reflessi patellari, la diminuzione notevole dei cutanei, i forti dolori parossistici, il nistagmo per quanto lievissimo, uniti alla lordosi, all'atrofia degradante verso la radice degli arti, all'equinismo, troverebbero piuttosto riscontro nei casi che DÉJERINE e SOTTAS ([17]) chiamarono di « neurite interstiziale ipertrofica e progressiva dell'infanzia », GOMBAULT e MALLET ([18]) di « tabe infantile » e Bosc ([19]) disse di atrofia a tipo neuritico di Déjerine e Sottas. Ed è appunto interessante e credo nuovo questo caso di queste due varietà, non ritenendoli tipi distinti, associati nella stessa famiglia.

Certamente non v'è uguaglianza perfetta di sintomi con quelli dei casi riferiti dai detti autori, così l'incoordinazione dei movimenti è qui scarsa e forse dovuta in parte all'atrofia, la sensibilità non profondamente alterata; ma ciò dipende probabilmente dal momento di sviluppo in cui si trova attualmente la malattia. Pure essendo noto quanto in neurologia sia rara l'uniformità delle manifestazioni morbose, quanto possa la individualità, la costituzione organica e l'ereditarietà nel velare un quadro clinico, scolasticamente, io credo, si dovrebbe il nostro unire ai malati suddetti.

Ma noi dobbiamo attenerci sempre alle linee generali, ai concetti fondamentali per non trovarci costretti a creare sempre e ad ogni caso un tipo nuovo, mentre non siamo dinanzi che a varietà sintomatologiche di una sola

(1) CHARCOT e MARIE. Revue de méd., p. 817, a. 1886.

forma morbosa. Stabilito così a qual gruppo di atrofie si possano ascrivere le nostre, ci domandiamo se questa che prende nome da sì grandi maestri è una forma o se non è piuttosto una varietà delle due forme principali, innestandosi quasi pei suoi sintomi alle atrofie spinali, per l'eziologia alle mioidiopatiche, e secondariamente se la malattia cominci nel muscolo o nel nervo, alla periferia o magari al cervello. Cominciando da questa seconda parte, siccome non ho potuto fare alcuna necroscopia, ricorderò che Charcot e Marie, pur emettendo il dubbio che dipendesse da lesione centrale, non si pronunciarono; Hoffmann la disse dipendere da alterazioni anatomiche dei nervi periferici e del midollo, lasciando da prima indeciso se primaria o secondaria, ma staccandola e differenziandola dalla polineurite e dall'atrofia musc. progr., ritenne in seguito essere primaria l'affezione dei nervi, posteriore quella dei muscoli. Gowers la considera una neurite periferica; con lui è Toot, mentre Sachs ([20]) deducendola da un suo caso, la considera come appartenente all'atrofia musc. progr. tipica, ed ha concorde Brossard ([21]).

Charcot figlio (1) la ritenne una forma di transizione e Marinesco finalmente, basandosi su necroscopie di altri e sue, accettando le nuove teorie di Ramon y Cajal, di Kölliker, di Gehuchten, la definì un'affezione simultanea dei neuroni diretti motorî e sensitivi. È certo questa la migliore delle definizioni anatomiche ed essendo i più degli autori concordi sulle alterazioni riscontrate, quella che sembra più completa e più logica.

La malattia colpisce il neurone in tutte le sue parti, e perchè l'agente patogeno agisce sulle cellule nervose, sulle sue radichette e sulle terminazioni, le alterazioni dei nervi periferici debbono essere, come sono, assai notevoli, essendo lesi in modo primitivo per l'azione diretta dell'agente patogeno di natura sconosciuta, e in modo secondario consecutivamente all'alterazione centrale, onde ancora si spiega la complessa fenomenologia della forma.

Essa diviene così il contrapposto e nello stesso tempo l'integrazione del morbo di Friedreich. Qui sono alterati prima e in modo prevalente i neuroni sensitivi e quelli motorî. E se Marinesco trovò notevole e diffusa l'alterazione della sostanza grigia posteriore del midollo, lo si deve probabilmente a che l'autopsia fu fatta sul cadavere di individuo da tanto tempo ammalato e con sintomi manifesti di alterata sensibilità. Anche nell'atassia ereditaria, di fronte alle lesioni prevalenti dei cordoni posteriori e laterali si può avere quella degli anteriori (Friedreich stesso, Rütimeyer, citato dal Marie). (2) Qui pure le varietà sono sorte (3) ma scompariranno, come credo scomparirà il tipo Charcot e Marie.

Questa credenza sull'estinzione delle varietà ed anzi delle forme ritenute

(1) Charcot, *Sulla classificazione delle amiotrofie*, La méd. mod. 1895.

(2) P. Marie. *Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse*. Sem. méd., 1893.

(3) Rovighi e Melotti. Bullettino delle scienze mediche. Bologna.

fondamentali non sembrò ardita, pensando alla solidità che pareva sorreggere l'edificio dell'atrofia mielopatica ed ai colpi della critica che le vengono ora lanciati. Istituita quasi da DUCHENNE, fortificata da ARAN, difesa da CHARCOT, RAYMOND, e da tanti altri, non fu ammessa da FRIEDREICH, LICTHEIM, FROHOMAYER, [12] GOWERS e VERNICKE si rifiutarono di staccarla dalla poliomielite anteriore cronica. MARIE la volle distrutta. CHARCOT stesso, fissando la localizzazione del processo morboso alla colonna grigia anteriore, ne diminuì il dominio e ne staccò nel 1869 quella sclerosi laterale amiotrofica, che GOWERS [13], AMMOND, LEYDEN, STRÜMPELL, ROVIGHI, e MELOTTI (1) negarono come entità a parte. JOFFROY ne tolse la paralisi labio-glosso-laringea, mentre la polineurite ne minava le basi, e le amiotrofie idiopatiche, confuse da prima con quelle di origine centrale, si rendevano indipendenti e si arricchivano, coll'accrescer dei casi, di classi e varietà numerose. Furono anzi queste tanto numerose che parve l'artificio nascondere la realtà e nacque una reazione. Cominciarono di fatto LANDOUZY e DEJERINE (1) a riunire la forma giovanile di Erb e l'ereditaria di Leyden alla paralisi pseudoipertrofica, tenendone distinta la forma infantile di Duchenne e proponendo così una classificazione dicotomica in miopatie atrofiche ed ipertrofiche. MARIE e GUINON (2) ritennero che tutte le dette forme non fossero che varietà cliniche della miopatia primaria (*absolutement calques d'une affection sur l'autre*), illustrando in tal modo un concetto già espresso da ZIMMERLIN [5], da ERB [6], sostenuto poi da CONTI [7], da MASSALONGO (3), che trovò in una famiglia tre fratelli con amiotrofie a tipo Leyden, un quarto a tipo Erb, il quinto con una forma intermedia tra questa e quella di Duchenne. I fatti in appoggio a questa idea vennero aumentando, e OTTO BUSS (4) studiò due fratelli con una forma intermedia fra la pseudo-ipertrofia, l'atrofia giovanile e quella infantile; DE RENZI pure due casi in cui coesistevano l'atrofia pseudo-ipertrofica e la giovanile di Erb. MÖBIUS (5) poi per primo considera tutte le atrofie come affezioni primarie croniche dell'apparato motore volontario, distinte non nella essenza o nel modo di diffusione ma dalla maggiore o minore porzione di midollo attaccato; ebbe l'appoggio di ERB (6), che ritiene l'a. m. pr. e le distrofie muscolari dipendano tutte da un disordine, sia pur funzionale, del mielasse. Sono dello stesso parere LEPINE [22], CENAS e DOUILLET [23] che riportano due casi di miopatia atrofica tipo Landouzy-Dejerine e uno di atrofia Aran–Duchenne nella

(1) LANDOUZY et DÉJERINE Revue de médec. Febbraio-aprile 1895.

(2) MARIE e GUINON Revue de médec. Ottobre 1885, n. 10, pag. 793.

(3) R. MASSALONGO. Rivista clinica e terapeutica. Novembre 1889, pag. 590. Gazzetta Ospedali, 1889.

(4) O. BUSS. Berl. klin. Woch., n. 4, 1887.

(5) P. I. MÖBIUS. Centralblatt f. klin. Med., n. 33, 1882.

(6) ERB. Bemerkungen über gewisse Form. der neurotischen Atrophie. Neur. Centralbl., n. 21., 1883.

stessa famiglia, MOEBIUS ([24]), che ritenendole tutte di origine centrale, propone la distinzione in degenerative (miopatiche) e non degenerative (mielopatiche) fondandosi sulla eziologia. DE GIOVANNI ([25]) è pure favorevole a questo concetto e presenta un caso interessantissimo in cui paiono riunite la paralisi bulbare, la forma mio- e mielopatica e fin la sclerosi later. amiotr.; e così FAZIO (1), LONDE (2), BRISSAUD ([26]), che in una lezione sulle amiotrofie tardive della paralisi infantile dice esplicitamente che « la parentela di tutte le amiotrofie diviene fra loro ogni giorno più evidente. E ciò mentre MONTESANO ([27]) e EDGAR HIRTZ ([28]) riportano ciascuno un caso che forma per così dire la transizione e permette di passare dall'uno all'altro dei due tipi principali, e il DIPPER ([29]) della Clinica di LIEBERMEISTER, amettendo due centri trofici collocati vicinissimi nel cervello, uno pei muscoli e uno per le cellule gangliari, concludeessere l'a. m. pr. una pura miopatia prodotta dal disordine di un centro trofico nei muscoli e distingue una atrofia trofoneurotica nei muscoli, associata ad atrofia delle cellule gangliari corrispondenti del midollo (forma Duchenne-Aran), e un'altra atrofia trofoneurotica dei muscoli senza degenerazione delle cellule suddette. Nè la serie sarebbe certo finita.

Anche la clinica è venuta via via sconfessando quei sintomi che parvero patognomonici delle due forme; così SAVILL (3), BRISSAUD sostengono ad esempio che alla R. D., tanto cara a DUCHENNE e ad ERB, non si può dare un grande valore perchè la si può riscontrare anche in casi di paralisi prettamente funzionali, come in certe paralisi isteriche, e DOUMER (4) di Lilla ha asserito che le variazioni qualitative della eccitabilità voltaica non possono darci l'indicazione sicura delle alterazioni dei centri. HOFFMANN (5) porta due casi di atrofia muscolare progressiva venuti poi al tavolo anatomico, nei quali mancarono sempre le scosse fibrillari; SACHS (6) anche uno di atrofia Charcot Marie, pure senza fibrillazione. Neanche l'anatomia patologica ha saputo decifrare l'enigma e dirci con sicurezza quale lesione sia primitiva se quella del nervo o quella del muscolo quando coesistono, e quali siano (se pur vi sono) le alterazioni proprie ed esclusive di ciascuna forma. Del resto era già grandemente diminuita la importanza che si attribuiva alle lesioni ritenute peculiari del muscolo atrofico nei due processi da quando JAKUBOWITSCH (7), e in uno studio sulle pseudo-

---

(1) FAZIO. 2 casi in cui si ha pseudo-ipertrofia e paralisi progr. dei muscoli degli arti superiori Giornale di neuropatol., 1896.

(2) LONDE. Revue de médec., 1893, Riporta due casi di paralisi progress. e familiare in cui si aveva la « facies miopatica ».

(3) SAVILL. Iconogr. de la Salpêtrière, n. 3, 1895.

(4) DOUPNEZ. Atti del Congresso di Bruxelles, 14-17 settembre 1897.

(5) HOFFMANN. Deut. Zeit. f. Nervenk. Bd. 3, n. 6, 1893.

(6) SACHS. Brain I, pag. 447, 1890.

(7) JAKUBOWITSCH. Neurolog. Centralbatt, 1884.

ipertrofie e sulle atr. m. progr. in due bimbi di un anno e in un altro di quattro, trovò, con accurati esami microscopici dei muscoli, contemporaneamente alcuni di essi con lesioni proprie alla prima forma, altre con alterazioni proprie alla seconda, onde concludeva che le due forme cliniche sono espressione di uno stesso processo anatomo-patologico, e questi fatti vennero poi confermati da LEVINE e DÈJERINE.

Le numerose autopsie ed esami microscopici in casi sicuri della forma detta mielopatica aumentarono le incertezze. LUYS (30), HAYEM (31), CHARCOT e JOFFROY (32) trovarono, ad esempio, colle alterazioni della sostanza grigia, lesioni dei cordoni spinali antero-laterali e delle radici anteriori; CLARCK e THUDICUM (33) DUMENIL (34), ecc., lesioni anche delle radici posteriori, VIRCHOW (35), FRIEDREICH (36) solo dei cordoni, e finalmente, CHARCOT e JOFFROY (37), EULENBURG (38), e FRIEDREICH (idem) ne rinvennero nei nervi periferici. Altri non riscontrarono lesione alcuna in tutto l'asse spinale, e tutto ciò mentre l'alterazione che dovrebbe essere caratteristica della forma è tanto rara da ricordarsi a quasi unico esempio quello di HAYEM, in cui l' alterazione stessa corrisponde perfettamente a quella che già dicemmo esser stata posta da CHARCOT come base della malattia.

Ammesso questo, come si può ritenere questa forma speciale indipendente dalle altre e destinata a vivere?

Già, come abbiamo visto, DÉJERINE e SOTTAS ne vogliono staccare i loro ammalati; l' HOFFMANN male si adatta a cederle i suoi, e Bosc (1), della Clinica di Montpellier, riporta tre casi che considera di una forma miopatica intermedia tra le atrofie miopatiche primitive e l'amiotrofia Charcot e Marie, e raccoglie queste varietà sotto il titolo di « amiotrofie familiari delle estremità », attendendo per una migliore terminologia e classificazione quella luce che invano si sperò trovare sia pur nell'eziologia. Le divergenze infatti esistono anche nel meccanismo della famigliarità, e CHARCOT ne ricerca la spiegazione in una alterazione del verme nella vita fetale, onde la malattia sarebbe poi in relazione allo sviluppo dei muscoli, sviluppo nettamente ineguale: BABINSKI e ONANOFF (39), BRISSAUD (40) in una vulnerabilità innata ed inerente a tutte le cellule motrici della corna anteriori del midollo; ARNDT ad un arresto di sviluppo degli elementi del sistema nervoso; BUZZARD (41) invece ritiene questo fatto d'origine puramente infettiva.

E concludendo non credo, per quanto ho esposto, che la forma Charcot e Marie, alla quale appartengono tre dei nostri ammalati, e la forma neuritica Sottas e Déjerine, cui dobbiamo ascrivere il quarto (Giovanni) possano considerarsi come entità a sè, ma debbano riunirsi tra loro e alle altre atrofie, non formando assieme che un solo gruppo di malattie. In esso abbiamo ai due estremi le cosidette forme miopatiche primarie e mielopatiche, e fra loro una lunga serie di forme di pas-

(1) Bosc. La Presse méd., n. 26, settembre 1896. Rif. med., n. 295, p. 117, 1896.

saggio il cui numero va sempre aumentando col progredire delle nostre cognizioni: ora se qualcuno di quegli anelli è ancor sconosciuto, dovremmo assolutamente ritenere che la catena è spezzata e che niuno potrà ricongiungerla? Non mi pare, e la logica rigorosa ci permette di sostenere questa idea unitaria delle atrofie, per le quali lo STRÜMPELL (1) proponeva la classificaziane che ritengo migliore perchè più comprensiva. Egli difatto distingueva tutte le lesioni sistematiche ereditarie in due grandi capitoli e cioè:

a) Atrofia di origine ereditaria (malattia di Friedreich);

b) Lesioni ereditarie involgenti i conduttori della motilità (atrofia muscolare progressiva, tipi svariati di distrofia, paralisi bulbare progressiva);

togliendo così le incertezze e la smania di erigere sempre a tipo quei casi che prima parevano indiagnosticabili, troppo male adattandosi alle forme e alle divisioni scolastiche artificiali proposte, e che ora divengono la conferma e la assicurazione patente della unità delle forme. Esso non si occupa della quistione di precedenza delle lesioni nervose o muscolari, mentre è forse troppo assoluto nello stabilire l'ereditarietà; onde per ora, attesa la poca nostra conoscenza intorno agli effetti complicatissimi e difficili a rilevarsi, prodotti dai bacteri e loro tossine e dai veleni in generale, e sulle influenze e i risultati delle malattie e degenerazioni degli antenati, mi sembra che meglio potesse servire una classificazione che distingua le atrofie in:

a) *atrofie degenerative*, comprendenti le forme ereditarie e famigliari;

b) *atrofie da cause tossiche*, comprendenti tutte le altre.

Ho detto per ora, ritenendo in fine che le atrofie, come già le paralisi di movimento e le anestesie, debbano scomparire come quadro nosografico e venir considerate semplicemente come sintoma e come tali riunite alle affezioni principali che le sostengono.

Ferrara, agosto 1897.

---

(1) STRUEMPELL. Deut. Zeit. f. Nerv, Bd. III, n. 6, 1893.

BIBLIOGRAFIA.

1. Dejerine. Soc. di Biologia. Parigi, 16 marzo 1895.
2. Frohomaier. Deut. med. Voch., pag. 394, 1886.
3. Gowers. Manuale delle malattie del sistema nervoso. Traduz. 1894.
4. Hammond. Traité des malad. du systême nerv. Parigi, 1879.
5. Zimmerlin. Zeitschrift. fur. klin Med., 1885.
6. Erb. *Di una forma di atrofia musc. progr. che si manifesta nella età giovanile e della sua relazione colla pseudoipertr. dei muscoli.*
7. Conti., Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 34, 7 luglio 1885.
Id. Annali univers. di medic. Maggio, 1886.
8. Werding. Arch. fur. Psych. fasc. XXII, pag. 437, 1893.
9. Hoffmann. Deut. Zeitschr., f. Nerven., Bd. III.
10. Bernhardt. Virchows Arch., Bd. 115, pagina 19, 189.
11. Duchenne. De l' électrisation localisée. 2ª Ediz., 1861.
12. Landouzy et Déjerine. Revue de médec. Febbraio-aprile, 1895.
13. Toot. The peroneal type of progress. Atrophy. London, 1886.
14. Hoffmann. Arch. f Psych., fasc. III, pagina 660, 1889.
Id. Deut. Zeit. f. Nerven. I, pag. 91, 1891.
15. De Giovanni. Bollettino delle Cliniche. N. 3, pag. 81, 1894.
16. Marinesco. *Contribution à l'étude de l'amyotrophie.* — Charcot et Marie. Arch. de méd. expér., pag. 921, 1894.
17. Dejerine et Sottas. Soc. de Biologia, 18 marzo 1893.
18. Gombault et Mallet. Arch de méd. expér., pag. 385, 1889.
19. Bosc. Riforma medica, pag. 117, 1896.
20. Sachs. Brain, I. pag. 447, 1890.
Id. Atti del Congresso di med. e chir. americani. Washington, 1888.
21. F. Brossard. Thèse de Paris, 1886.
22. Lepine. Myopathia atroph. progr. Lion médical, sept. 1885.
23. Cènas et Douillet. Loire méd., 15 jéuillet 1885.
24. Moebius. Conferenze Volkmann. N. 177, 1886.
25. De Giovanni. Lezione raccolta da A. Cecconi. Bollettino delle Cliniche, marzo, 1894.
26. Brissaud. La Presse médicale, marzo, 1896.
27. Montesano. Bollettino Soc. Lancisiana. Fasc. I, pag. 235, 1893.
28. E. Hirtz. Sem. méd, n. 53, pag. 422, 1894.
29. Dipper. Riforma medica. XII, n. 170, pagina 231, 1896.
30. Luys. Gaz. méd. de Paris, n. 22, 1860.
31. Hayem. Arch. de phys. norm. et pathol., pag. 263, 1869.
32. Charcot et Joffroy, ibid., pag. 354, 1886.
33. Clar und Thudicum. Beal's Arch. of med., Vol. IV, pag. 16, 1863.
34. Dumenil. Gaz. hébdom., n. 27 e 29, 1867.
35. Virchow. Arch. f. path. Anat., VIII, pagina 537, 1855.
36. Friedreich. Ueber progr. Muskelatr; über wahre und falsche Muskel. Berlin, 1873.
37. Charcot et Joffroy loc. cit.
38. Eulenburg. Deutsche Klinik n. 11-14, 1856.
39. Babinski et Onanoff. Gaz. méd. de Paris, 25 febbr. 1888.
40. Brissaud. La Presse médicale, marzo, 1896.
41. Buzzard. Soc. clinica di Londra, 28 febbraio 1896.

Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*

Anno V. Roma, 1° dicembre 1898. Vol. V-M (Fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Clinica Medica di Roma

diretta dal prof. G. **BACCELLI**

Contributo allo studio della Spondilosi rizomelica

per il dott. **VITTORIO ASCOLI** (*)

aiuto alla Clinica e libero docente di patologia medica

La rarità e la singolarità del caso, che ho avuto agio di studiare nella Clinica del prof. Baccelli, mi spingono a pubblicarlo, anche per diffondere tra noi la conoscenza della forma morbosa che recentemente P. Marie (1), con la nota abilità per coniare termini nuovi, ha battezzato col nome di *spondilosi rizomelica.*

La spondilosi rizomelica sarebbe, secondo lui, essenzialmente rappresentata dalla *coincidenza d'una saldatura completa della colonna vertebrale e di una anchilosi più o meno pronunziata delle articolazioni centrali delle membra, mentre rimangono integre le piccole articolazioni delle estremità.*

Non arrivano a una diecina i casi pubblicati. E le sembianze cliniche sono talmente particolari che di certo l'affezione in discorso va distinta da altre malattie delle ossa e delle articolazioni : va distinta almeno per i sintomi. Se dovrà distinguersi anche come forma clinica non sarà deciso se non quando, con una più abbondante casuistica e uno studio anatomo-patologico minuto, saranno chiariti gli elementi indispensabili etiologici e anatomici. Per ora non possiamo fare che

(*) Questa memoria fu presentata in sunto all'Accademia medica di Roma nella seduta del 29 maggio (Vedi *Supplemento al Policlinico*, 18 giugno 1898, pag. 847).

uno studio nosografico, tentando di definire meglio le sue caratteristiche distintive e il suo posto in patologia.

Ecco, anzitutto, la storia clinica.

An. De N., di anni 32, donna di casa. Il padre da giovane fu colpito in lotta da un trauma non grave ad una gamba e rimase zoppo; fu generoso bevitore di vino; morì, in seguito ad apoplessia, all'età di 67 anni. La madre morì per un epitelioma alla mammella destra, all'età di 72 anni; aveva avuto 11 parti e due aborti: degli 11 figli ne restano due soli, la nostra inferma ed un fratello; gli altri sono morti, alcuni di eclampsie infantili, altri di malattie la cui natura non riusciamo ad indagare. Uno zio materno era affetto, sembra, da dolori artritici.

Nell' infanzia l' inferma ha sofferto di scarlattina, a cui seguirono ingorgo e suppurazione delle glandole sottomascellari di destra; all'età di 9 anni ebbe la rosolia e poi la corea, specialmente a destra (fu una forma mitissima e si dileguò dopo una breve cura): in seguito all'innesto del vaccino ebbe un ascesso per ogni braccio. Fu mestruata a 13 anni, e le mestruazioni si succedettero sempre regolarmente, finchè fu nubile. Ricorda di aver sofferto per tre volte di angina con dolori alle articolazioni, accompagnati da leggieri attacchi febbrili; tutto però cessava sempre dopo pochi giorni di cura. Andò a marito all'età di 20 anni. È rimasta infeconda.

Il marito, cinque anni prima di sposarla, mentre faceva il militare, contrasse un'ulcera dura, che cicatrizzò dopo un mese e mezzo: poscia ebbe manifestazioni secondarie (tra cui la psoriasi palmare): usò liquore di Van Swieten, e nell'ospedale militare di Roma fu poi assoggettato a più forte cura mercuriale, per la quale soffrì stomatite. Per circa 3 anni si presentarono ad intervalli delle placche mucose alla bocca e sul prepuzio, che furono guarite con la cura mista, mercuriale e iodica. Da allora in poi asserisce di non avere più osservata alcuna manifestazione. Però, poco dopo il matrimonio, nel 1885, la nostra inferma notò perdite bianche, grave senso di malessere, cefalea intensa: furono constatati il sifiloma e quindi la roseola.

Riconosciuta affetta da sifilide, la malata dice di avere preso una bottiglia di sciroppo di Gibert e, per qualche mese, dello ioduro di potassio, e di avere risentito tale miglioramento da questa cura che non ebbe bisogno di ricorrere a medicazione di sorta sino al febbraio 1886.

In quest'epoca cominciò a soffrire di accessi dolorosi lungo il femore, specie in vicinanza dell'articolazione coxo-femorale di destra: questi dolori, che si esacerbavano nella notte fino a toglierle completamente il sonno, diminuivano e scomparivano dopo 3 o 4 giorni con semplici frizioni di olio caldo o con leggeri rivulsivi; ricomparivano poi, dopo 30 o 40 giorni, all'improvviso, senza causa determinante. Con tali alternative, i dolori si protrassero fino al febbraio dell'88, e nei tre anni successivi ricomparvero con più lunghi intervalli e furono di poca intensità.

Frattanto, in un periodo di tregua degli accessi, circa al febbraio dell'87 si presentò un acutissimo dolore all'apofisi mastoide destra, che si esacerbava nella notte, impediva il movimento del collo e produceva dolori di testa fortissimi: dopo circa 25 giorni insorsero febbri, senza brividi, che durarono 5 o 6 giorni; un edema cospicuo si estendeva sulla regione mastoidea: fu fatta la trapanazione e dette abbondante esito di pus: il cavo si chiuse circa all'aprile dell'87.

L'inferma andò innanzi fino al febbraio 1891 con i suoi dolori periodici alla coscia, quando, senza causa apprezzabile, le si manifestò un dolore ai lombi col massimo d'intensità lungo la spina dorsale, paragonato dall' inferma a quello delle epoche mestruali: nella notte il dolore cresceva, impediva il sonno; alla mattina si dileguava, permetteva alla malata di alzarsi e ritornava verso sera. Il dolore aveva periodi di sosta, variabili da due mesi fino a pochi giorni, poi divenne continuo: obbligava l'inferma a camminare curva; ma nè per tale posizione nè per il riposo a letto, le si ammansiva.

Al principio del 1892 a causa dei dolori, fattisi intensi e continui, l'inferma si pose a letto e chiamò un sanitario, il quale li riferì a disturbi dell'utero, e praticò inutilmente varie cure (compresi dei vescicanti alla regione lombare) dirette a mitigarli. Fu allora interpellato uno specialista di malattie nervose, che fece praticare frizioni mercuriali per circa un mese (non risulta se fossero fatte secondo regola d'arte; non c'è stata stomatite). Da questo trattamento l'inferma ritrasse un qualche vantaggio, in quanto che potè di nuovo camminare; i suoi dolori divennero meno intensi, quantunque non serbassero più le tregue del periodo iniziale. Circa alla metà del 1893 fece una sessantina di sedute elettriche, in due periodi, e bagni termali a Civitavecchia; ne risentì un qualche giovamento. Dopo pochi mesi però ricominciarono i dolori acuti, senza tregua, che la obbligarono di nuovo al letto. Per consiglio di un altro sanitario, l'inferma subì circa 27 iniezioni di sublimato corrosivo, con sensibile profitto; poichè infatti ritornò a camminare ed ebbe remissione dei sintomi; era però tuttavia obbligata a camminare curva per i dolori, che alla sera si esacerbavano notevolmente.

In seguito fece ancora delle applicazioni elettriche e delle applicazioni di termocauterio alla spina con poco risultato. Intraprese poi una serie di bagni caldi a Tivoli; ma, lungi dal risentirne alcun beneficio, tornò anzi nuovamente a peggiorare.

Tra la fine del 1893 e i principii del 1894 la malata sentì crescere le sofferenze e cominciò a notare che per dare qualche passo, doveva camminare curva e reggersi sulla pianta del piede destro, che non poteva più spianare sul terreno.

Fu costretta a riprendere il letto. Sulla regione alta dello sterno vide allora formarsi una tumefazione piuttosto dura, grande quasi come una nocciuola, che dopo circa due mesi scomparve del tutto. Si accorse in seguito che non poteva più distendere neppure l'altra gamba, e che nello stesso tempo il braccio sinistro si andava immobilizzando. Nel 1894 cominciarono leggieri dolori alla rachide nella regione cervicale, accompagnati da limitazione nei movimenti. La colonna vertebrale è venuta perdendo a mano a mano ogni mobilità in tutta la sua estensione.

Fu nel frattempo curata da parecchi medici, i quali vista inutile un'altra cura antisifilitica abbastanza energica (prima sciroppo di Gibert, poi una serie di circa venti frizioni mercuriali, e quindi per un mese ioduro di potassio alla dose di 4-5 gr. pro die), conclusero che potesse trattarsi di osteomalacia. Per due volte la cloroformizzarono, la sottoposero poi ad una cura di fosforo ed arsenico per circa un anno, ma senza risultato; fecero anche inutilmente 4 applicazioni di termo-cauterio alla regione lombare.

Nell'anno successivo (1895) comparvero in corrispondenza dell' articolazione metacarpo-falangea dell'anulare e mignolo della mano sinistra, due escrescenze di con-

sistenza dura, che raggiunsero la grandezza di un cece; altre due simili escrescenze le comparvero contemporaneamente all'articolazione della falange colla falangina pure nei diti mignolo e anulare della mano sinistra. Dileguarono anch'esse dopo circa due mesi (*).

Da due anni circa prima del suo ingresso in Clinica (novembre 1897) era quasi inchiodata a letto; veniva di tanto in tanto vestita alla meglio e traverso molte sofferenze; era quindi su sedie adatte portata talvolta all'aperto. Tentò inutilmente molte cure empiriche.

Quantunque non abbia mai commesso errori dietetici di sorta, ha avuto negli ultimi tempi vomiti costituiti talora da residui alimentari, talora da un liquido giallo-verdastro di sapore amaro. Suole avere inappetenza: stipsi, e minzione normale. Dice di aver per lo addietro spesso notato edemi, non persistenti, alle gambe ed alla faccia. Le mestruazioni si comportano fisiologicamente, accompagnandosi soltanto, a detta dell'inferma, con *debolezza ai reni.*

Da un anno poi sono comparsi dolori di testa continui, che si esacerbano ad intervalli. Si notano inoltre nella metà destra del corpo delle parestesie, tra le quali è notevole una sensazione come di acqua calda che scorra per il corpo.

Esame obbiettivo generale. — Costituzione, scheletrica delicata: temperamento linfatico. Colorito della pelle bianco-roseo. Lo stato generale di nutrizione è buono, anzi è dovunque abbondante il grasso sottocutaneo. Rispetto al comportamento del sottocutaneo si devono notare talune particolarità:

1°. L'accumulo di grasso nel ventre e alle mammelle: il ventre è molto prominente, le mammelle sono assai sviluppate e cascanti;

2°. Un turgore evidente sul dorso dei piedi, specie del destro, come un piede tumido (piede succulento!).

3°. Nella metà sinistra del capo, palpando con attenzione, si ha la sensazione come se il sottocutaneo fosse più denso e più spesso: in certi punti l'inferma risente l' impressione, quando si palpa e già anche spontaneamente, come di una o due bozze che circoscrive a un dipresso sempre agli stessi punti, ma che, per quante volte e da quanti medici si sia ripetuta l' osservazione in Clinica, non si è mai riusciti a determinare obbiettivamente.

4°. All'anca destra si sentono nel sottocutaneo, profondamente, dei nodi duri, della grandezza tra un fagiuolo e una mandorla, allungati: si costituiscono lentamente e senza dolore. Taluni hanno dato luogo a fuoriuscita di liquido puriforme tenue.

L' inferma non riposa mai su questo lato. Tali nodi non possono rapportarsi a nessuna causa determinante.

Al collo si trova una cicatrice in corrispondenza dello sterno-cleido-mastoideo di destra. In nessuna regione si palpano gangli nè deformazioni ossee nè esostosi.

Testa. — Capelli abbondanti, castagno scuri, non secchi e pulverulenti; resistono alla trazione. Il cranio è asimmetrico: la metà sinistra sporge quasi in avanti rispetto alla metà destra, alquanto sfuggente; a destra è meno evidente la bozza frontale.

(*) Di queste tumefazioni di cui parla l'inferma ci vien data conferma, dai medici che allora la visitarono. Non se ne trova però traccia alcuna.

Sopracciglia e ciglia folte, dello stesso colore dei capelli. Leggiero esoftalmo; un tenue alone bluastro circonda gli occhi specie dalla parte interna: iridi castagno-scure, pupille ampie (la destra un po' più che la sinistra) e con debole reazione alla luce e all'accomodazione.

Mucosa delle labbra rosea. Dentatura completa e sana. La lingua non è impatinata: leggiere contrazioni fibrillari ai bordi. Nulla a carico del palato, della retrobocca e del faringe.

Il collo, oltre della cicatrice dianzi notata, presenta immobilità e rigidità assoluta: i muscoli hanno tonicità e grossezza fisiologiche ed eguali d'ambo i lati. Ogni tentativo di movimento provoca vivo dolore, specialmente localizzato in corrispondenza delle vertebre cervicali superiori.

Torace. — È un po' deformato, la metà sinistra è rotata in avanti, la spalla sinistra è più bassa: è di poco esagerata la cifosi dorsale, che si presenta però con una lieve curva regolare di raggio molto largo. All'ispezione la colonna nell'insieme mostra direzione verticale: solo con esame molto attento si trova, aiutandosi con la palpazione, nella porzione toracica una leggera curva a convessità destra, cui corrisponde una curva lombare di compenso appena rilevabile.

Il tronco è indolente alla pressione: nessuna molestia viene determinata palpando fortemente sulla colonna vertebrale nè applicando il caldo o il freddo.

Dolore vivo si risveglia solo quando nell'esame si provocano movimenti: il dolore si localizza alla regione cervicale. La parte anteriore del torace è per gran parte, dal 3° spazio in giù, occupata dal largo e grosso impianto delle mammelle, che cascano fino sugli ipocondri. L'angolo del Louis è normale. Le due metà del torace non hanno la stessa forma: la sinistra è alquanto più svasata, con gli spazi intercostali assai più ristretti, e prende visibilmente meno parte agli atti respiratori.

La palpazione della colonna non fa rilevare modificazione di forma su alcuna vertebra. Seguendo l'andamento delle coste è evidente la differenza tra i due lati: a sinistra esse sono più orizzontali e più ravvicinate tra loro; specialmente la 4ª, 5ª e 6ª sono venute quasi a contatto. Ciò corrisponde alla rotazione in avanti del tronco e alla posizione più bassa della spalla corrispondente. L'angolo epigastrico è molto largo.

All'esame fisico degli organi contenuti nel torace si rinvengono solo le modificazioni che sono inerenti alla struttura della gabbia toracica: minore espansione della metà sinistra, debole fremito vocale tattile, suono più alto e meno pieno, specie nelle sezioni anteriori, meno chiaro il murmure vescicolare. Invitando la malata a respirare alquanto profondamente, si hanno inspirazioni ed espirazioni intercise, anzi a sbalzi, poichè lo sforzo inspiratorio determina dolore, come fa ogni movimento. Il cuore è a un dipresso nei limiti fisiologici, per quanto la pinguedine permette stabilire: suoni e toni netti, ma deboli e lontani.

Addome. — Rotondeggiante; assai prominente nella regione sottombelicale. La palpazione conferma il largo sviluppo del grasso. Essa inoltre fa riconoscere la posizione obliqua del bacino da sinistra a destra e dall'avanti all'indietro: se forte, risveglia dolore all'inferma, in ispecie sulle creste iliache. Il dolore è anche più intenso all'estremità del sacro; ivi è spontaneo e si accresce vivacemente ad ogni minima pressione. Oltre lo spostamento in toto le ossa del bacino non rivelano modificazione di sorta.

L'esame fisico di tutti gli organi del ventre li mostra normali,

L'esame del sangue fatto ripetutamente con i più svariati metodi clinici — numerazione degli elementi corpuscolari, dosaggio dell'emoglobina, colorazioni — non ha messo in evidenza alcuna alterazione patologica.

Le urine sono state segregate in quantità normali e con proprietà fisiologiche.

Si è notata soltanto albuminuria, la quale è stata sempre e soltanto in rapporto con il numero dei corpuscoli bianchi e delle cellule epiteliali delle ultime vie di deflusso. In molteplici ricerche non si rinvenne albumosuria.

Esame degli arti. Ad eccezione della posizione più bassa della spalla sinistra non si riconoscono deformità articolari negli arti superiori. Nei muscoli delle eminenze tenari e ipotenari v'è spiccata atrofia, specie a sinistra. Non si nota differenza di volume tra i due avambracci. Il tricipite brachiale di sinistra è ipotonico e ipotrofico rispetto al destro: i muscoli flessori ed estensori dell'avambraccio del lato corrispondente sono ipotonici, e riescono alla palpazione così flaccidi da distinguersi appena dall'abbondante grasso sottocutaneo.

Negli arti inferiori sono evidenti i disturbi trofici dei muscoli: la coscia destra è più piccola di volume che non la sinistra, e invece la gamba sinistra è più piccola della destra. Queste riduzioni di volume riflettono, nella coscia (*destra*), specie i muscoli della regione antero-interna, semimembranoso, semitendinoso e più evidentemente il sartorio; nella gamba (*sinistra*), discretamente i gastrocnemii, ma più sensibilmente gli estensori comuni delle dita del piede (il piede sinistro è in flessione plantare e rotato all'esterno).

Negli arti inferiori le articolazioni sia dell'anca, sia del ginocchio, sia del piede non si presentano apparentemente deformate; solo il ginocchio sinistro presenta aderenza della rotula: alla gamba corrispondente si nota un certo grado di retrazione del tendine di Achille.

Radiografia. Grazie ai larghi mezzi d'esame di cui il prof. Baccelli ha dotato la Clinica, ho potuto fare, coll'abile concorso dell'assistente De Rossi, anche alcune fotografie con i raggi Röntgen. Abbiamo anzitutto fotografata la mano sinistra, sia perchè la parte più accessibile, sia per verificare lo stato delle ossa e delle articolazioni là dove la anamnesi parlava chiaro di bozze consistenti durate circa 2 mesi e poi scomparse. Il reperto fu quello d'una mano assolutamente normale.

Una delle ricerche di certo più utili e, per la facilità di ottenerla in modo chiaro, più concludenti, era l' esame dell'articolazione del ginocchio sinistro e dei capi ossei corrispondenti. La fotografia mostra nel modo più evidente che le ossa sono tutte assolutamente normali, e la rotula è leggermente unita con l'estremità inferiore del femore.

Esaminare lo stato delle articolazioni delle anche e della colonna vertebrale riusciva presso che impossibile per lo stato dell' inferma. Così sono stato costretto a rinunziare alla fotografia delle articolazioni coxofemorali.

Abbiamo invece col collega De Rossi preso due fotografie della colonna vertebrale: una laterale, al collo, una antero-posteriore nella regione dorsale. Nella regione cervicale si distinguono nettamente le ombre più chiare dei dischi intervertebrali dai corpi delle vertebre; si distinguono gli archi d'ogni vertebra, e le macchie

chiare che stanno all' unione di quelli d' una vertebra con quelli dell'altra corrispondono a' forami; le immagini delle apofisi spinose della 3ª, 4ª, 5ª e 6ª vertebra cervicale sono nettissime, alquanto indeterminata è l' apofisi spinosa dell'asse, la cui biforcazione è appena accennata; nettissimo risulta invece l' arco posteriore dell'atlante: le immagini delle vertebre sono coronate in alto dal contorno dell'occipitale con la bozza posteriore assai sviluppata.

La fotografia presa nella regione dorsale non è punto dimostrativa per le condizioni della colonna vertebrale: è rappresentata da una striscia assai scura; sono invece abbastanza chiare le articolazioni costovertebrali e il decorso d'un pezzo di costola per lato. Risulta chiaro che non esistono deformità di queste ossa e che assai diverso è però l'andamento loro: a sinistra il decorso è più orizzontale.

Posizione a letto. — La malata giace obbligatamente con la testa in posizione laterale sinistra, il collo rigido, il tronco in posizione semisupina: il braccio sinistro è inoltre fisso, accollato al tronco, mentre l'avambraccio è mobile.

La coscia sinistra è fissa al tronco sotto un angolo di circa 90°; la gamba dello stesso lato fa con la coscia un angolo di circa 120°. La coscia destra fa sul bacino un angolo più ampio, di circa 100°, mentre la gamba conserva, rispetto alla coscia, un angolo uguale alla sinistra. I piedi sono in forte flessione plantare. Tutto il corpo subisce come una torsione sul proprio asse da sinistra a destra; la metà sinistra è come vuotata orizzontalmente di un quarto d'arco di cerchio verso destra.

Posizione seduta. — Perchè la malata possa stare seduta si fa stabilire due piani paralleli a differente livello e distanti per modo che il coccige non venga a premere in nessun modo. Ella mantiene, seduta, presso a poco la posizione che ha nel letto. La testa, alquanto flessa, in avanti, è fissata leggermente obliqua verso sinistra; il mento dista non più di 4 dita dallo sterno; il collo è rigido come tutto il resto della colonna vertebrale, la quale presenta una leggera esagerazione della normale curvatura a livello della scapola; al disotto di essa una leggera scoliosi a sinistra, la quale è compensata da una corrispondente curva nella regione lombare. Tutta la metà sinistra del torace appare chiaramente più grossa e rotondeggiante che la metà opposta. Nell'insieme, mentre la colonna vertebrale non si distacca molto dall'asse normale, il tronco ed il bacino hanno subito la rotazione di cui già abbiamo parlato.

Mentre il braccio sinistro scende verticale lungo il tronco, al quale è addossato, l'avambraccio non ha posizione obbligata. L'arto destro superiore assume posizioni variabili. La coscia sinistra giace sopra un piano più elevato che la destra. Le gambe sono piegate, come si è detto, sotto un angolo di circa 120° sulle coscie. I piedi sono in flessione plantare, deviati verso il bordo esterno con un angolo abbastanza esteso (il sinistro più del destro).

Movimenti passivi. — I movimenti passivi della mascella sono completamente normali. Ogni movimento del collo è assolutamente impossibile: lo stesso è del braccio sinistro. Nell'avambraccio sinistro si compiono abbastanza bene specialmente la flessione e la pronazione e la supinazione; l'estensione soltanto è limitata. Tutti i movimenti della mano sono permessi. L'abduzione del braccio destro è dolorosa; non si riesce a portarlo in posizione orizzontale, nè molto all'indietro: muovendolo si sente un leggiero scricchiolio. A destra l'avambraccio e la mano hanno mobilità normale. Le

coscie sono completamente fisse. I movimenti sulle articolazioni del ginocchio sono molto limitati tanto nell'estensione quanto nella flessione; invece sono più estesi lateralmente. I movimenti dei piedi sono quasi completamente conservati, meno a sinistra che a destra: il più limitato è quello che si riferisce alla flessione dorsale.

Movimenti attivi. -- Normali i movimenti della mascella. L'inferma fa bene il soffio, il fischio, il bacio. Rigidi in ogni senso il collo e la colonna vertebrale. Agli arti superiori, il braccio sinistro è immobile; il destro ha limitati i movimenti di rotazione all'indietro e di innalzamento; normali gli altri. I movimenti intorno all' articolazione del gomito si compiono a sinistra con una certa difficoltà, quasi a piccoli sbalzi e con tremore a larghe e lente oscillazioni, ma sono tutti permessi, eccetto che l'estensione: a destra sono di normale prontezza ed estensione. Il tremore a sinistra aumenta d'ampiezza nei movimenti intenzionali; si diffonde dalle dita alla mano; è più forte nell'estensione e sembra diminuire nella pronazione e nella supinazione. A destra si nota un leggiero tremore soltanto nella posizione di giuramento ed è limitato alla mano. Completamente normali i movimenti delle dita di ambo i lati.

La forza muscolare è assai ridotta: a sinistra è quasi nulla; a destra, è di 7-8 kgr col dinamometro.

Nè le coscie nè le gambe possono cangiar posizione. I piedi hanno normali tutti i piccoli movimenti; conservati anche quelli intorno alle articolazioni tibio-tarsiche, dove però è limitata assai la flessione dorsale, specie a sinistra.

Cloroformizzazione. — Cloroformizzata l'inferma fino a rilasciamento completo del braccio destro e insensibilità della cornea, si constatano i fatti seguenti:

Persiste la rigidità completa del collo e di tutta la colonna vertebrale, tanto che, sollevando il capo, si solleva il tronco, come un tutto rigido. Le articolazioni dei femori col bacino sembrano anch'esse saldate completamente, sicchè scuotendo il ginocchio, si scuote il tronco ed il capo. All'articolazione del ginocchio destro, i movimenti di flessione della gamba sulla coscia si fanno più estesi: se si fissa il femore inoltre si possono imprimere movimenti anormali di lateralità abbastanza estesi: se contemporaneamente si palpa l'articolazione del ginocchio, si sentono rumori anormali di sfregamento, rumori sensibili anche ad arto fermo, se si muove la rotula. Al ginocchio sinistro c'è saldamento della rotula: la flessione della gamba si mantiene più limitata che a destra, così pure è dei movimenti laterali.

I movimenti di estensione nelle articolazioni del ginocchio destro sono più estesi che nello stato sveglio; però raggiunto un angolo alquanto ottuso, sono arrestati di botto come da un ostacolo meccanico: questo, esaminando lo stato dei ligamenti prossimiori, appare determinato dalla retrazione dei fasci dei tendini del bicipite, semitendinoso e semimembranoso.

Al braccio sinistro, che, quando l'inferma è desta, è immobile e addossato al tronco, sotto l'azione del cloroformio si imprimono limitatamente tutti i movimenti, tra i quali il più incompleto è il movimento di elevazione dell'arto.

Riflessi. — I riflessi profondi non si possono provocare negli arti inferiori. Sono vivaci sia i tendinei, quello del tricipite e del bicipite, sia i periostei agli arti superiori.

I riflessi superficiali sono tutti assai pronti e vivaci.

Sensibilità. — Le sensibilità tattile, dolorifica e termica sono conservate da per tutto. Qualunque movimento è doloroso.

Nulla d'importante a carico dei sensi specifici.

Funzioni psichiche. — La De N. mostra facile emotività ed esagerata sensibilità psichica. Assai sviluppato è il senso genesico. Si presta a tutte le ricerche volentieri e quasi con compiacenza. Malgrado il suo stato e tutti i conati terapeutici mal riusciti, ha l'animo sempre aperto alla speranza.

Esame elettrico. — Ci siamo limitati ad alcuni nervi e muscoli, perchè le singole manovre sono difficili e assai dolorose per la paziente.

Quanto ai muscoli, abbiamo esaminato con la corrente galvanica i muscoli della regione anteriore della coscia e i gastroecnemii.

Ecco in breve i risultati per i muscoli della regione anteriore della coscia:

A sinistra, correnti forti:

$$Ka\,SZ > An\,SZ$$

In genere la corrente si diffonde e dà contrazioni energiche dei muscoli dell'addome.

A destra

$$Ka\,Sz = An\,SZ\,(R\,D)$$

Gastrocnemii:

Destro:

$$Ka\,SZ > An\,Sz$$

Sinistro:

$$Ka\,Sz < An\,SZ\,(R\,D)$$

Nervi, corrente galvanica:

Crurale, destro:

$$Ka\,Sz < An\,SZ$$

Anche con forti correnti le contrazioni alla chiusura catodica sono pigre (*R D*).

Crurale sinistro:

$$Ka\,Sz = An\,Sz,$$

in ambo i casi le contrazioni sono pigre e lente (*R D*).

Nervo peroneo superficiale destro:

$$Ka\,Sz < An\,SZ\,(R\,D)$$

Nervo peroneo superficiale sinistro:

$$Ka\,Sz < An\,SZ\,(R\,D)$$

Nervo tibiale anteriore sinistro:

$$Ka\,Sz = An\,Sz\,(R\,D)$$

Nervo tibiale anteriore destro:

$$Ka\,SZ > An\,Sz.$$

Però a sinistra per provocare la contrazione occorre una corrente più intensa (di circa 10 elementi di più) di quella necessaria per la parte destra.

Insomma si ha reazione degenerativa ai nervi e muscoli esaminati, eccetto che nei muscoli della regione anteriore della coscia sinistra e in quelli della regione posteriore della gamba destra; inoltre al nervo tibiale anteriore destro.

Passando all'esame degli arti superiori, si trova al punto di Erb, per l'esame del plesso brachiale, sempre più intensa la contrazione catodica che non l'anodica, però a sinistra occorrono dieci pile per dare una contrazione eguale a quella ottenuta a destra con cinque.

Nessuno indizio di reazione degenerativa si ha neppure esaminando i muscoli fles-

sori dell'avambraccio e il bicipite: la differenza tra il numero di pile necessarie a determinare le contrazioni è nei due lati meno saliente che per il punto di Erb (8 a destra, 10 a sinistra).

La storia dell'inferma si può riassumere così:

Donna di 32 anni, in buono stato di nutrizione; padre zoppo, morto apoplettico; madre cancerosa; collaterali materni artritici. Ella sofferse scarlattina, rosolia, corea: suppurazioni multiple: ripetute angine con dolori reumatici. Fu contagiata di sifilide a 20 anni: due anni dopo, dolori intensi, specialmente notturni, all' anca destra e al coccige: fece varie cure antisifilitiche con discreto vantaggio momentaneo, ma senza impedire lo sviluppo della malattia. Da due anni rigidità che si vanno estendendo, per raggiungere ora la colonna vertebrale, le articolazioni coxofemorali, quelle del ginocchio e la scapolo-omerale sinistra.

L' inferma è dolorosamente saldata nella posizione d' una **Z**, la cui branca superiore è rappresentata dalla testa e dal tronco, la trasversale dalle coscie, l' inferiore dalle gambe e dai piedi. Il minimo spostamento è doloroso.

Il processo comincia ad attaccare anche l' articolazione scapolo-omerale destra (limitazione dei movimenti e scricchiolìo).

Le lesioni sembrano affettare le articolazioni, i legamenti e i tessuti fibrosi corrispondenti. Si notano anche atrofie muscolari più o meno progredite e talune con reazione degenerativa.

Esagerazione dei riflessi superficiali e profondi. Non disturbi obbiettivi della sensibilità.

Nessuna lesione viscerale.

*
* *

Diagnosi e sintomatologia.

Nel cercare di stabilire con sicurezza la diagnosi anticipata nelle poche parole che precedono la storia clinica, non mi fermerò a discutere molte ipotesi, per vano sfoggio di sottili giudizii differenziali; ma credo necessario accennare a quei sospetti che sono stati realmente emessi su questa paziente, nel decorso della malattia, da medici valorosi. Ciò servirà unicamente per indicare a un di presso quali malattie questa spondilosi possa simulare nei suoi varii periodi e come occorra una cognizione casuistica piuttosto larga per orizzontarsi in casi consimili.

Passerò addirittura sotto silenzio i dubbii elevati a principio che i dolori alle regioni lombare e specialmente sacrale — il fenomeno allora più saliente e più grave — dipendesse da malattia degli organi sessuali.

Neanche oggi l'esame dell'apparecchio genitale rivela alterazioni di sorta.

All'esordio della malattia non reca meraviglia siasi pensato ad *osteomalacia.* Contro questa supposizione anzitutto deponeva il poco rapporto tra i mo-

vimenti e i dolori, anzi l'esacerbarsi di questi di notte col riposo; poi la mancanza di qualsiasi lesione ossea, delle ossa del bacino in ispecie; di più, data la età giovane dell'inferma, la sterilità: la successiva sopravvenienza di anchilosi invece che di lussazioni escluse definitivamente codesta diagnosi.

Prima delle anchilosi sopraggiunte fu ventilata anche l'ipotesi che fossero colpite le ossa. L'idea di un tumore si presentava di certo abbastanza seducente: v'erano dolori *profondi* lungo il femore destro; erano dolenti alla pressione le ossa del bacino; l'inferma notava l'intumescenza al cuoio capelluto che ancora dice di sentire, ed altre ne presentava consistenti e della grossezza di ceci all'anulare e al mignolo della mano sinistra ed una quanto una nocciuola presso la regione sternale della clavicola sinistra, ora scomparse; era piuttosto malandata nello stato generale. Poteva quest' insieme di fatti bene imporre per uno di quei casi rari di malattie delle ossa che sono ora oggetto di studio. In Italia sono notevoli la fine illustrazione d' un caso di *malattia di Kahler*, fatta dal prof. Bozzolo (2), e uno studio completo di fresco pubblicato dal prof. Bignami (3). Egli, dopo una revisione critica della letteratura, che arricchisce con altri casi e con ricerche personali, specie anatomo-patologiche, distingue tre tipi di tale malattia, che ritiene essere una *linfomatosi:* un tipo con sede prevalentemente midollare, un secondo con lesione sistematica delle ossa, un terzo con sede prevalentemente periostale. Non possono essere messi in discussione nè il tipo con sede midollare che si svolge rapidamente e con i sintomi di un'anemia grave e perniciosa, nè la forma periostale che è anche più rara. Gli unici due casi pubblicati (Tommasi-Crudeli e Nothnagel), presentarono decorso rapido, notevoli deformità ossee, ingrossamento delle glandole linfatiche e della milza, anemia gravissima. I sintomi offerti dalla nostra paziente potevano far pensare alla forma *sistematica delle ossa,* al *morbo di Kahler.* Essendo essa alquanto più frequente delle altre due è clinicamente diagnosticabile per un complesso di fatti messi oggi bene in rilievo: deformità ossee che sarebbero caratterizzate da accrescimenti e regressioni a tappe; ingrossamento delle glandole linfatiche e della milza; anemia, più o meno intensa, ma costante; albumosuria, che se non è da tutti riconosciuta patognomonica (*), è pur frequentissima. Il decorso suo può essere di varia durata: tra un anno e dieci anni e perfino più.

Ma se si pensa che, dopo almeno 3 anni dalla comparsa delle escrescenze sull'anulare e sul mignolo sinistro e sulla clavicola, non si trova traccia di esse neppure all'esame radioscopico (per la mano), e che poi nessun'altra tumefazione si rileva sullo scheletro esaminato con ogni diligenza; che dopo 10 anni

---

(*) Sull' importanza diagnostica dell' albumosuria ha molto opportunamente insistito Bozzolo. Se il valore di essa per tali diagnosi fu alquanto messo in dubbio da Seegelken (*Deut. Arch. f. kl. Med. 1897* - Bd. 58) fu di nuovo ben sostenuto da Rosin (*Berl. klin. Wochenschr. N. 48 - 1897*).

circa di decorso manca ogni indizio di anemia, di tumefazione glandolare o splenica; che non si trova albumosuria, si avranno ormai scarsi elementi per sostenere una diagnosi che in altri tempi poteva passare almeno per verosimile. E ciò senza contare i sintomi di anchilosi multiple che la nostra inferma presenta e che nelle linfomatosi ossee non sono stati finora mai descritti.

Per ragioni molto simili andrebbe escluso il *morbo di Paget.*

* * *

Sopravvenuta la rigidità della colonna vertebrale, due nuove diagnosi furono emesse: *morbo di Pott* e *affezione sifilitica della colonna vertebrale.*

Per il morbo di Pott poco depone invero. Manca ogni sintomo di lesione circoscritta delle ossa, ogni dolorabilità sia alla pressione, sia ad energici stimoli termici (acqua calda o ghiaccio); non sono dimostrabili, nè sono stati mai, indizi di compressione del midollo spinale: la rigidità nella carie è spesso circoscritta alla regione malata ed effetto di reazione dolorosa, non già fatto statico; i dolori hanno il carattere di nevralgie radicolari e non rimangono fatto isolato per lunghi anni.

Nè più facile còmpito avrebbe chi prendesse a sostenere una affezione sifilitica della colonna vertebrale. Come per la diagnosi di morbo di Pott avrebbero potuto giovare, qualora ci fossero stati gli altri segni, le suppurazioni pregresse delle glandole del collo, qui gioverebbe il dato anamnestico della lue sofferta. Le affezioni sifilitiche della colonna vertebrale o sono esostosi, che sorgono dal corpo delle vertèbre nel canale spinale e comprimono nervi e midollo, oppure è una carie sifilitica dei corpi vertebrali.

Prescindiamo dalla considerazione che ambedue le forme sono rare, perchè rara è pure la sindrome offerta dalla nostra malata.

L'ipotesi di esostosi vertebrali potrebbe sembrare forse meno improbabile che non il morbo di Pott, perchè in essa la reazione locale agli stimoli è meno forte, e perchè il decorso, oltre che lento, è intramezzato pure da periodi lunghi di tregua: per contro, sono allora più intensi i fenomeni radicolari e i sintomi di compressione. Mancano invece qui e gli uni e gli altri, e mancano esostosi in altre regioni, cioè quel complesso di fatti che può fare sospettare questa diagnosi di esostosi vertebrali, la quale di rado sorpassa i confini della probabilità. Contro di essa c'è ancora lo scarso beneficio dato dalle cure specifiche e la rigidità completa della colonna vertebrale, che nelle esostosi non avrebbe ragione di esistere.

La carie sifilitica suole localizzarsi alla colonna cervicale e provocare nevralgie intense, per l'inspessimento profondo dei tessuti del collo. Nel caso nostro la malattia ha esordito invece con dolori lombari circoscritti e non a forma nevralgica; ha determinato rigidità della colonna vertebrale senza alterare in

nessun modo i tessuti profondi: non dà dolori notevoli se non negli spostamenti dell'asse spinale.

Fra le affezioni sifilitiche può sospettarsi ancora una pachimeningite in primo tempo subacuta e quindi cronica: i dolori acuti, urenti, parossistici, specie notturni; la rigidità della colonna vertebrale appoggerebbero a tutta prima tale sospetto: ma la assoluta mancanza d'ogni dolorabilità della colonna vertebrale finchè non si sposti la sua statica, di fenomeni dolorosi o trofici o paralitici in rapporto con radici nervose spinali, di sintomi da lesione o compressione midollare, ed infine la poco efficacia delle cure specifiche, non la fanno riconoscere punto probabile.

Trovate inammissibili codeste diagnosi si imponeva ancora la necessità di rivolgere l'attenzione ad altre ragioni da cui potesse dipendere la rigidità della colonna vertebrale. Se non mette conto parlare delle forme senili e delle professionali, è invece opportuno ricordare quelle modificazioni della colonna vertebrale che sono dovute a traumatismi. L'argomento è ora oggetto di studio da parte di medici e di chirurgi. Come conclusione clinica di tali lavori può stabilirsi che esistono almeno tre gruppi di alterazioni:

1° Al trauma più o meno intenso sulla regione dorsale, scomparsi i fenomeni immediati, segue un periodo (settimane o mesi) di benessere e completa capacità al lavoro; compaiono quindi dolori alla stessa sede, disturbi nella deambulazione, e forte cifosi. È una cifosi con largo raggio intorno a una vertebra dolente e talvolta alquanto sporgente. I malati si giovano di opportuno trattamento ortopedico quanto più presto è applicato. KÜMMEL, HENLE (4), che pubblicano casi del genere, ammettono come meccanismo della cifosi, il primo una frattura o un dislocamento e compressione sul corpo vertebrale spostato, il secondo un ematoma intra- o extradurale che comprimerebbe le radici nervose e i gangli spinali provocando disturbi sensitivi e trofici (osteomalacia del corpo vertebrale): Storie analoghe hanno pubblicato KÖNIG, KAUFMANN, KOCHER, HATTEMER (5). Da tali casi si devono distinguere quelli in cui il traumatismo determina lo sviluppo d'una tubercolosi ossea: il decorso e il prognostico sono allora ben differenti per parecchi rispetti.

2° Un' altra forma particolare è stata descritta nel 1893 dal BECHTEREW, il quale è ritornato ultimamente sull' argomento (6). Essa si caratterizza:

a) per l' immobilità più o meno completa di parte o di tutta la colonna vertebrale, senza corrispondente punto doloroso alla pressione;

b) per una gibbosità (*Krümmung*) specialmente notevole nella regione dorsale;

c) per condizioni paretiche dei muscoli del tronco, del collo e delle estremità;

d) per diminuzione della eccitabilità nei rami dei nervi cervicali e perfino dei lombari;

e) per sintomi d' irritazione a carico di tali nervi (dolori, parestesie, ecc.). MARIE (7), che ha pubblicato un caso del genere, ha distinto questa forma come *cifosi eredo-traumatica*, in quanto in tali casi il soggetto o altri membri della famiglia presentano ereditariamente un certo grado di cifosi. BECHTEREW, nelle sue due memorie, ne riporta 6 casi. Egli suppose una lenta flogosi epidurale e delle vertebre stesse, che mesi fa ha verificato all'autopsia d'uno de' suoi casi.

Quando feci questa comunicazione all' Accademia medica di Roma, il collega BIGNAMI riferì la storia di un caso da lui osservato, che potrebbe forse mettersi tra quelli di BECHTEREW. Si tratta d'un uomo di 49 anni che ha sofferto malattie di petto e blenorragie: un mese dopo un traumatismo grave della colonna vertebrale, senza però molto salienti fenomeni immediati e senza rilevabili alterazioni chirurgiche, ebbe vivi dolori alle gambe, al dorso, alle braccia e alla testa, crescenti a poco a poco: dolori acuti, lancinanti, esacerbantisi coi movimenti. All' esame presentava discreta cifosi dorsale superiore, rigidità e immobilità della colonna vertebrale e limitazione dei movimenti delle articolazioni scapolo-omerali e coxofemorali: esagerazione dei riflessi patellari, ipoalgesia alla nuca.

3° Una alterazione puramente rapportabile ad un istero-traumatismo, ad una nevrosi traumatica. Sono ben noti molti casi di *male di Pott isterico,* che hanno indotto in errore medici di vaglia, tanto la loro sintomatologia imponeva per un fatto organico.

Nessuna di queste tre forme può scambiarsi con il quadro presentato dalla nostra inferma: mancherebbe il dato etiologico, il trauma; la rigidità non è accompagnata da cifosi notevole nè da punti dolorosi; non ci sono fatti paretici d'origine radicolare; la rigidità è totale, completa e persiste nella narcosi cloroformica. A ciò deve aggiungersi che sono lese parecchie articolazioni, quasi tutte le grandi articolazioni, mentre in genere nelle forme di BECHTEREW esse restano immuni. I dolori dell' inferma non hanno carattere nevralgico e le alterazioni dei muscoli e dei nervi non sono certamente imputabili a fenomeni radicolari.

***

Alle ipotesi già fatte da altri abbiamo aggiunto queste, che, sebbene meno ovvie, avrebbero potuto entrare in discussione. Ma, liberandosi dall' impressione che desta nel medico il triste stato di questa povera donna, che da tanti lunghi anni è tormentata da dolori acerbi e da 2–3 anni è costretta all' immobilità assoluta di tutto il corpo, eccetto che — e limitatamente — del braccio destro; e scrutando invece, come è sempre dover nostro, l'anamnesi e i singoli fatti obbiettivi, ci si para innanzi un' altra serie di fenomeni da considerare.

Esaminando la mobilità dell'unica grande articolazione superstite, la scapolo-omerale destra, si trovò limitazione dei movimenti in alto e all'esterno, dolore discretamente vivace e scricchiolio distintissimo sotto la mano che palpava. Quando

si è cloroformizzata la paziente si constatò, oltre la rigidità quasi completa della colonna vertebrale e delle articolazioni coxofemorali, una discreta mobilità al braccio sinistro e anche, ma assai ridotta, al ginocchio destro: i movimenti si compievano sempre manifestando uno scricchiolio netto. Inoltre nella estensione la gamba destra era arrestata a un certo punto come da briglie tenacissime (i tendini della zampa d'oca s'irrigidivano). Nè alle spalle nè alle ginocchia le estremità articolari erano alterate.

Questi dati tutti portavano ad una semplicissima, ma inevitabile, conclusione: le *articolazioni erano lese, e con esse i tessuti fibrosi periarticolari.*

Resta a vedere la natura di tale artrite e la singolare localizzazione che determina un complesso sintomatico egualmente degno di interesse e di compassione. Forme croniche di reumatismo vertebrale sono descritte nei trattati di Gowers e di Oppenheim e nel recentissimo di Nothnagel.

Gowers (8) descrive un'*artrite reumatoide cronica,* di cui sarebbe sintomo culminante il dolore, che cresce coi movimenti e col cangiamento del tempo, e che s'irradia lungo i tronchi nervosi; essa si localizzerebbe a preferenza nella regione cervicale e s'accompagnerebbe per lo più ad alterazioni d'altre articolazioni, pur potendo esistere da sola. È una malattia dell'uno e dell'altro sesso, non rara nelle donne giovani; importante a diagnosticarsi, perchè, talora, non essendo i dolori nervei attribuiti alla malattia locale, viene confusa con la meningite cronica, con i tumori o con l'isterismo.

Oppenheim (9) dedica una pagina del suo trattato all'*artritis deformans* della colonna vertebrale. Anch'egli ritiene caratteristici i dolori locali e i dolori per compressione dei tronchi nervosi. Le lesioni dei nervi periferici possono arrivare perfino alla reazione degenerativa: il decorso sarebbe cronico con remissioni ed esacerbazioni: la colonna sarebbe in tutto o in parte immobilizzata, anche nella cloroformizzazione. Insieme con la colonna vertebrale sono quasi sempre colpite molte articolazioni, specie le piccole.

Leyden e Goldscheider (10) descrivono in modo assai analogo, nel trattato di Nothnagel, l'artrite cronica della rachide, che chiamano anche *gotta vertebrale.*

Bisogna anche aggiungere che il reumatismo articolare acuto, sia primitivo sia secondario, nella seconda infanzia, frequentemente si localizza alle vertebre cervicali. Vi si stabilisce completa rigidità che di qui si estende a tutta la colonna vertebrale. Negli adulti questa localizzazione del reumatismo è molto rara.

La mancanza di qualsiasi dolorabilità dell'asse spinale, di ogni e qualunque sintomo (dolore, anestesia, paralisi) di compressione su tronchi nervosi non stanno a favore dell'ipotesi d'un reumatismo vertebrale. La reazione degenerativa in taluni rami secondari d'uno sciatico e in altri dello sciatico dell'altro lato non permettono di attribuirla a compressione nei forami d'uscita. Lo stesso esame radioscopico esclude la deformità delle vertebre cervicali. Contro l'ipotesi d'un

reumatismo cronico deformante stanno infine la mancanza di fatti di flogosi articolare all'inizio, la limitazione della malattia a poche e grandi articolazioni e la nessuna deformità di esse. L'anamnesi non lascia adito alla supposizione che l'artrite con le sue rigidità sia residuo di pregresso attacco di reumatismo articolare acuto.

***

Si ha dunque a fare con un'altra specie di *artrite:* essa irrigidisce la colonna vertebrale e si localizza alle grandi articolazioni degli arti. Vediamo se la casuistica offra osservazioni analoghe.

Una tale forma di artrite viene di recente rievocata dallo STRÜMPELL. Nel suo notissimo trattato la descriveva fin dal 1894 sommariamente così: *un'affezione nella quale ha luogo gradatamente e senza dolori un'anchilosi completa di tutta la colonna vertebrale e delle articolazioni dell'anca, sicchè la testa, il tronco e le cosce rimangono immobilmente connessi tra loro, mentre tutte le altre articolazioni conservano la loro mobilità normale. È naturale che per questi disturbi debbano ingenerarsi singolarissime alterazioni nella posizione del corpo e nella deambulazione. Noi stessi abbiamo osservato due casi identici di questa singolare affezione* ». Al ricordo sommario dei due casi ch'egli aveva già osservato a Lipsia, STRÜMPELL aggiunge ora con la abituale limpidezza la descrizione d'un terzo caso, in cui però la malattia non aveva raggiunto il grado di saldatura dei due precedenti (11).

Si tratta d'un uomo di 39 anni, senza eredità morbosa, che da 3 anni e mezzo aveva avuto dolori al sacro, non intensi, e nell'articolazione coxo-femorale irradiantisi alla coscia destra; inoltre talvolta si diffondevano alla regione dello stomaco. Però presto s' iniziò *rigidità del sedere*, che andò crescendo e gli rese difficile la deambulazione e il curvarsi. All'esame obbiettivo si nota soltanto la anchilosi quasi completa delle anche e la rigidità (come un bastone) della colonna vertebrale fino alla regione cervicale.

All'articolo di STRÜMPELL seguì a breve scadenza un contributo del BÄUMLER di Friburgo (11).

L'A. visitò un uomo di 25 anni, che a 17 ebbe una malattia cui seguì anchilosi delle articolazioni dell'anca: quand'egli lo vide anche la colonna vertebrale era completamente rigida ad eccezione d'una certa mobilità della regione cervicale, specialmente intorno all'articolazione occipito-atlantoidea. Delle altre articolazioni era gonfia e dolente solo la sternoclavicolare.

BÄUMLER praticò una cura meccanica e ordinò dei ricostituenti: la malattia non pare abbia progredito. I disturbi si attenuarono e ancora, dopo 18 anni, s'era aggiunta soltanto limitazione dei movimenti della spalla destra.

A questi lavori tedeschi seguì nel marzo di quest'anno l'importante memoria di Marie (13), ch'egli aveva fatto precedere da una comunicazione nel febbraio alla Societè méd. des Hôpitaux.

Osservazione I. — Uomo di 31 anni. A 12 anni dolori alle ginocchia, che si sono svolti lentamente e progressivamente, senza obbligare mai a letto l'infermo, senza dare alterazioni locali. A 18 anni gonfiore del ginocchio sinistro e dolori lancinanti all'anca sinistra, e idrarto anche al ginocchio destro. Successivamente vivo dolore coccigeo e anchilosi dell'anca destra e successivamente, già a 21 anni, anchilosi della colonna vertebrale, che ha progredito dal basso all'alto. Dopo l'irrigidimento della colonna cervicale è sopravvenuta limitazione dei movimenti delle spalle.

Fu operata l'anchilosi dell'anca destra, ma si è poi riformata.

Ha presentato dolori ai gomiti e a' polsi, senza segni di flogosi. È stato riconosciuto affetto da sintomi di tubercolosi all'apice del polmone destro.

All'esame presenta anchilosi delle anche e della colonna vertebrale fino alla regione cervicale, la quale gode di leggiera mobilità; inoltre, limitazione dei movimenti alle spalle e alle ginocchia, nodosità di Bouchard al medio ed all'anulare delle due mani.

Osservazione II. — Uomo di 41 anni. A 18 anni circa dolore intenso al ginocchio sinistro, che si ripetè con più intensità e durata dopo 4-5 anni. A circa 30 anni cadde sul dorso: perdè i sensi; nella quindicina che seguì potè lavorare, ma in seguito ne lo impedirono sintomi nervosi di istero-traumatismo. A quest'epoca sono cominciati i disturbi nei movimenti della colonna vertebrale e dolori vivi sulla regione coccigea, che gl'impedivano di mettersi a sedere; i dolori si localizzarono due anni dopo nella regione cervicale, e presero anche la 2ª articolazione carpo-metacarpica sinistra, a livello della quale c'è una esostosi.

All'esame obbiettivo i fatti salienti sono: saldatura pronunciata della colonna vertebrale, notevole cifosi dorso-cervicale, anchilosi delle anche, mobilità limitata delle ginocchia e delle articolazioni scapolo-omerali, esostosi sulle parti laterali della colonna cervicale (che hanno dato disfagia), nodosità di Bouchard al medio e all'anulare di ciascuna mano, inoltre atrofie muscolari multiple al torace e specie intorno all'articolazione coxofemorale.

Osservazione III. — Uomo di 28 anni. A 18 anni lamentò dolori alle anche, e verso i 20-21 malessere e disturbi nervosi generali. A 26 anni cadde in acqua fredda, cacciando: ne seguì un notevole torcicollo senza altri disturbi di mobilità. Da poco tempo notava inceppati i movimenti.

All'esame sembra *impalato:* la testa e il tronco leggermente curvi in avanti; poco estesi movimenti delle spalle e delle anche. Soffre dolori a cintura.

La colonna vertebrale cifotica e scoliotica: presenta il fenomeno singolare che, siccome differenti corpi vertebrali sembrano saldati fra loro, si può fare la rotazione del tronco in massa e non più per segmenti.

L'anca destra fa prominenza accentuata ed è più elevata; le braccia stanno lontane dal tronco e hanno perduto estensione dei movimenti.

Le altre articolazioni tutte del corpo, benchè siano libere, presentano spesso scricchiolio alla palpazione.

Alle sue tre osservazioni, MARIE ne aggiunge due altre: una di KOEHLER e l'altra di BEER; e *senza volere che possano soprapporsi* ai casi suoi, ritiene che siano a questi *molto vicine* (fort rapprochées).

OSSERVAZIONE DI KOEHLER. — Uomo di 61 anno. Provava da 5-6 anni sensazione di rigidità della colonna vertebrale, al principio soltanto la mattina, in seguito anche nel giorno. Poi, senza mai dolori di sorta, s'era presentata difficoltà di piegarsi per dolori alle articolazioni delle anche, quando cadde e si fratturò il femore. La guarigione fu lunga e stentata.

Presentava all'esame cifosi e scoliosi, esostosi sul faringe, a' lati della colonna vertebrale, e altre originanti tanto dal sacro quanto dall' anca; anchilosi vertebrale completa anche nella narcosi cloroformica. L'articolazione coxofemorale sinistra è completamente saldata, quella del ginocchio sinistro è pochissimo mobile; fenomeni simili, però meno accentuati, nelle corrispondenti articolazioni a destra. I condili del femore sono sporgenti e irregolarmente tumefatti.

OSSERVAZIONE DI BEER. — Uomo di 43 anni, che da vario tempo si può poco abbassare e rialzare; soffre di dolori violenti nella regione lombare. Presenta immobilità della rachide con leggiera inclinazione della testa in avanti: atrofia dei muscoli della doccia vertebrale con aumento di consistenza dei tessuti corrispondenti.

La flessione nell'articolazione coxofemorale è limitatissima; ogni tentativo per aumentarne l'ampiezza s'accompagna con dolore vivo ed è arrestato da resistenza assoluta.

BEER esprime il concetto che si tratti d'un affezione delle parti molli: altri medici avevano pensato a tabe.

Consultando il più largamente possibile la letteratura in proposito ho trovato citato in un articolo di MARSH, un caso di HILTON FAGGE, assai importante perchè è stato seguito da esame anatomico (14).

Un uomo di 34 anni era ammesso nel 1874 al Guy's Hôpital. Nell'anno precedente la sua colonna vertebrale era divenuta rigida e formava una curva rotonda; nell'anno in cui fu osservato si era anchilosata l'anca destra. Morì per disturbi respiratori.

All'esame anatomico gli archi e i processi spinosi delle vertebre dorsali erano completamente anchilosati, e così pure i processi articolari. Le vertebre erano un po' rammollite e potevano essere tagliate col coltello; la spina si fratturò collocando il corpo nella barella. Le costole erano anchilosate con le vertebre. L'anca destra era anchilosata anch'essa.

Questa la casuistica che mi è stato possibile rinvenire nella letteratura moderna. Ad essa sono lieto di aggiungere ancora la seguente storia clinica, che il prof. BIGNAMI mi ha riferito in succinto.

Uomo di 45 anni: dopo varie blenorragie ammalò di dolori all'anca destra; quindi alla sinistra, al sacro e ai lombi: ai dolori seguì flessione rigida alle articolazioni delle anche e immobilità della colonna verticale. Decorso di 5 anni. Atrofia notevole agli arti inferiori. Giaceva supino con le gambe flesse sulle coscie e queste sul bacino; anche e colonna vertebrale rigide. Tensioni e rigidità dei muscoli e dei tendini: iperestesia alla pelle delle coscie.

Morì di tubercolosi acuta disseminata. All'autopsia tutte le articolazioni apparentemente sane, eccetto le coxofemorali e le vertebrali. Le coxofemorali hanno capsula inspessita, coperta di vegetazioni rosso-scure; cartilagine articolare distrutta; il capo osseo con erosioni multiple e nell' insieme atrofico. Scabrezza ed erosione superficiale con rarefazione ossea si trova intorno all'impianto della capsula e dei tendini, alle ossa del bacino e alle epifisi. Fatti simili, meno accentuati, alle ginocchia. Le articolazioni vertebrali presentano fatti analoghi. In alcune articolazioni vertebrali e in quelle delle anche la cavità racchiude liquido rosso-scuro. Nessuna anchilosi. I muscoli nelle regioni dove le articolazioni sono colpite, presentano degenerazione fibrosa e in alcuni punti aspetto gelatinoso. Nervi muscolari non alterati. Lesioni del midollo spinale in rapporto con il marasma terminale.

Ora bisogna dapprima stabilire se tutti questi casi siano, se non eguali, poichè nella variabilità della casuistica ciò torna sempre assai raro, almeno simili e comparabili.

Nei casi di Strümpell la rigidità vertebrale si unisce ad anchilosi delle articolazioni coxofemorali, e non si accenna in modo netto a lesione d'altre articolazioni.

A questi casi sta bene accanto quello di Bäumler: soltanto qui si aggiungeva l'attacco della articolazione sterno-clavicolare.

Fin qui la comparabilità è facile. Ma le tre storie presentate da Marie sembrano offrire così poca uniformità tra loro che, se non fosse nota l'abilità clinica dell'autore, si potrebbe pensare che qualcuna c'è tirata di sgembo. La prima osservazione sua può farsi rientrare tra la casuistica antecedente, benchè la malattia abbia cominciato alle ginocchia, dove in seguito ha dato idrarto; e abbia determinato dolori in molte articolazioni, e perfino nodosità ad alcune articolazioni delle dita.

Il secondo caso dell'autore francese è talmente complicato che non mi pèrito a dare un giudizio intorno ad esso: c'è bene, in definitiva, rigidità vertebrale e anchilosi coxofemorale; ma vi si aggiungono esostosi sulla colonna vertebrale (regione cervicale) e al carpo sinistro, e una notevole cifosi dorso-cervicale; nell'anamnesi è narrato di un traumatismo con fenomeni nervosi gravi consecutivi.

La terza osservazione è alquanto incompleta. La spondilosi, per usare il linguaggio di Marie, è cominciata soltanto dopo una grave causa reumatizzante, dalla regione cervicale, con un forte torcicollo: consente però ancora una

rotazione della colonna *in toto*. Vi sono alterazioni di forma di parecchie articolazioni e fors'anche dello scheletro. Le braccia sono scartate dal tronco.

Dei due casi che MARIE aggiunge a' suoi, se il secondo, quello di BEER, può fino a un certo segno riferirsi alla casuistica in discorso, malgrado le articolazioni coxofemorali soffrano solo di limitazione nei movimenti e non di anchilosi, e malgrado l'autore attribuisca la rigidità della rachide all'atrofia dei muscoli della doccia vertebrale con aumento di consistenza dei tessuti molli corrispondenti; deve assolutamente rifiutarsi, secondo me, il primo, quello di KOEHLER. Infatti, mentre negli altri casi si è trattato di soggetti giovani, questa osservazione si riferisce a un uomo di 61 anni. Non provava dapprima che una qualche difficoltà a curvarsi e dei dolori alle articolazioni coxo-femorali e fu colpito da rigidità vertebrale, ma accompagnata con cifosi e scoliosi, e da anchilosi coxofemorale soltanto dopo una caduta con frattura d'un femore. Inoltre egli presentava esostosi al faringe e al sacro. I condili del femore erano tumefatti.

Non posso discutere del caso di HILTON FAGGE, poichè la storia clinica manca. Esso importa per l'esame anatomo-patologico. La contribuzione casuistica di BIGNAMI, sarà analizzata più tardi.

* * *

Passando a confrontare analiticamente con i casi più chiari della sindrome in discorso la storia da me riferita, si scorgono tali affinità, che si può trarne l'occasione per lo studio della sintomatologia.

Infatti qui si tratta di soggetto giovane; la forma si è sviluppata lentamente senza traumatismi; avrebbe cominciato con dolori all'anca, poi al sacro e al coccige; sarebbe più tardi sopraggiunta rigidità in flessione delle articolazioni coxofemorali, della colonna vertebrale e delle ginocchia, successivamente rigidità, tuttora incompleta, dell'articolazione scapolo-omerale sinistra e sarebbe ora attaccata la corrispondente destra. Il processo avrebbe mantenuto il carattere *radicale*, si sarebbe cioè limitato alle articolazioni più prossime al tronco.

È pure importante il comportamento del dolore, per il quale io ritengo caratteristico ed istruttivo il mio caso. In su i primi tempi il dolore prendeva il femore, specie verso l'articolazione coxofemorale; poscia si è fissato alla regione lombare e sopratutto alla coccigea. Qui rimane tuttora; si suscita con qualsiasi contatto, diventa atroce con la pressione forte. I fenomeni dolorosi sono meno vivaci nelle articolazioni degli arti, le quali sono colpite più tardi. Palpando le articolazioni delle ginocchia o delle spalle (in queste ultime il processo è in evoluzione), il dolore non insorge se non quando la compressione è molto forte o tale che provoca spostamento dei capi articolari. L'inferma ha visto, si può dire, saldare ad angolo le sue gambe; ha perduto la mobilità della

colonna vertebrale, senza che i dolori locali la tormentassero; nella immobilità più completa trovava requie alle sofferenze.

Struempell nei due suoi primi casi, di cui però non riferisce la storia particolareggiata e che ha osservato già nel periodo progredito e a saldatura avvenuta, non avrebbe notato dolore: avrebbe osservato, sebbene non intenso, dolore coccigeo nel suo terzo caso, che ha studiato con cura e nel periodo di svolgimento. Al dolore egli annette poca importanza. Ma del dolore sacrale o coccigeo nel periodo di sviluppo è costantemente fatta menzione in tutte le storie cliniche ulteriori. Le note della flogosi invece non culminano nel processo che determina le rigidità; le sofferenze articolari scarse nell' immobilità diventano vivaci nel movimento, sia attivo sia passivo.

Nel malato di Strümpell viene notata l'atrofia e in quello di Beer anche l' indurimento dei muscoli lunghi del dorso; anzi Beer sospetta che i fenomeni muscolari siano primitivi. Nei casi di Marie e nella nostra inferma, questi gruppi muscolari sono parsi integri: invece se ne sono atrofizzati degli altri intorno alle articolazioni degli arti. Marie nota che l' atrofia, per quanto netta, sembra meno pronunciata di quella che suole accompagnarsi ad altre artriti.

Ma nella nostra inferma, si notano alterazioni elettriche sia dei muscoli, sia dei nervi, le quali sono leggiere nelle regioni colpite più recentemente, arrivano alla reazione degenerativa in prossimità delle articolazioni attaccate più intensamente e da più tempo. Se alterazioni elettriche non trovo riferite nelle altre storie di spondilosi, è pur vero che le neuriti spesse volte ormai si sono osservate, sia in clinica sia con l'esame istologico, insieme con le artriti. I rapporti delle neuriti con il reumatismo sono stati bene messi in rilievo dal professore Grocco (15), che ha distinti i fenomeni polineuritici con sembianze di reumatismo dai veri reumatismi e dalle neuriti che sono in rapporto con le lesioni articolari e da esse traggono origine. Per le fini e difficili distinzioni rimando al lavoro del Clinico di Firenze. Il fatto che le alterazioni elettriche sono nel mio caso di intensità proporzionale alle lesioni delle giunture e una serie di ragioni che facilmente si traggono dall'esame della storia clinica, convincono subito che le neuriti sono qui secondarie alle artriti. Nella spondilosi a fatti neuritici si possono riferire i dolori intensi, le parestesie, la debolezza e l'atrofia di taluni gruppi muscolari, nonchè taluni disturbi trofici, come il *piede succulento,* i nodi all'anca, ecc. La constatata lesione dei tronchi nervosi e il sesso della nostra inferma rappresentano le sole note distintive del caso in esame.

Da questi confronti casuistici risulta evidente che, oltre i due primi accennati da Strümpell, sono 5-6 appena i casi ben comparabili, e da cui possono trarsi per ora i caratteri distintivi per questa entità nosografica che batte alle porte della patologia. Tali caratteri sono invero così facili a rilevarsi, dopo quanto si è venuti esponendo, che basterà riassumerli.

La malattia suol cominciare alle articolazioni coxofemorali con dolori che

passano presto alle regioni sacro-lombari e specialmente coccigea. Qui raggiungono il massimo d'intensità e qui persistono più a lungo, più o meno forti durano per tutta la vita; sono spontanei e si accrescono con ogni pressione e coi movimenti. Da essi si distinguono le sofferenze suscitate quasi esclusivamente con la palpazione e con la mobilità attiva o passiva e localizzate agli arti e alla parte superiore colla colonna vertebrale.

Accennerò appena alle parestesie.

A questi fatti sensitivi fanno contrapposto quelli meccanici. Con la rigidità in flessione più o meno progredita delle articolazioni delle anche e delle lombo-sacrali gli infermi hanno notevoli disturbi nella deambulazione e talora, come nella mia inferma, essa diviene presto presso che impossibile. E per le rigidità e per il dolore coccigeo non possono coricarsi supini, ma sono obbligati a mantenere la posizione laterale. Per analoghe ragioni lo stare a sedere è per questi infermi la posizione più incomoda e spesso riesce addirittura impossibile senza speciale artifici.

Quando sono colpiti gli arti superiori, le braccia aderiscono verticalmente al tronco, gli avambracci compiono pochi movimenti con dolore e con difficoltà, così che neppure le mani rendono alcun servizio. Questi infelici decombono relativamente tranquilli inchiodati in letto nella posizione laterale, non possono spostarsi senza svegliare dolori atroci; non prendono da sè alcun cibo, non godono la gioia di cangiare posizione se non aiutati con estrema dolcezza; non riescono a vestirsi che traverso inaudite sofferenze.

Fortunatamente di raro la malattia arriva a tale stadio; ma vi si è avvicinata la nostra inferma e forse i due primi malati che destarono l'attenzione dello STRÜMPELL.

La malattia progredisce con molta lentezza; lascia dei periodi di tregua più o meno lunghi e distinti e permette anche delle temporanee regressioni nei disturbi.

Gli organi vegetativi rimangono intanto quasi del tutto immuni: si eccettuano una lieve difficoltà respiratoria, che è in rapporto talora (casi di MARIE) con l'appiattimento del torace, talora con la rotazione del tronco e la immobilità delle coste d'un lato (caso mio), e l'inevitabile stitichezza con le sue conseguenze, che dipende dall'inerzia.

ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI.

Le nozioni anatomiche sono poco precise, in quanto derivano quasi esclusivamente dallo studio di fatti clinici. MARIE ammette che le ossa possano alterarsi di forma e di volume, e diventare inoltre sede di esostosi, specie sulla colonna vertebrale e al sacro. Si deve però rilevare che dette modificazioni ossee

si rinvengono solo in due osservazioni di MARIE e in quella di KOEHLER: non si possono includere quindi tra i fenomeni caratteristici della spondilosi. Così non ritengo proprî di essa l'appiattimento del torace nè l'eventuale deformità del bacino, descritti negli stessi casi. Può tutt' al più ammettersi che alterazioni scheletriche si abbiano in casi assai speciali.

Come lesione anatomica fondamentale MARIE riconosce un *processo* di OSSIFICAZIONE *dei tessuti fibrosi periarticolari piuttosto che vere artropatie.*

MARIE deriva la sua ipotesi principalmente dall'esame di una colonna vertebrale con costole, ossa del bacino e femore esistente nel museo Dupuytren a Parigi. Niente permette di conoscere le vicende di tale torso scheletrico nè delle mancanti appendici; come rigorosamente argomentare che si tratti lì di spondilosi rizomelica e prenderlo a prototipo delle lesioni di essa? Per contro nel caso di H. FAGGE, che un accenno di storia fa riportare a spondilosi o a forma analoga (vedi sopra), la rigidità vertebrale è determinata da rammollimento e fusione delle vertebre tra loro.

Da questi resultati discordi delle autopsie è preferibile non trarre conclusioni. Maggiore luce non si può avere forse neppure dal caso di BIGNAMI, perchè qui entra qual probabile fattore etiologico la blenorragia: vi manca ogni anchilosi, si ha versamento articolare, vi sono erosioni superficiali delle cartilagini, rarefazione ossea e impiccolimento dei capi articolari. Alterazioni codeste che paiono ben differenti da quelle della spondilosi.

Dopo i fatti anatomici sono importanti i risultati radioscopici. Mentre la regione cervicale nel caso nostro è rigidissima, la radioscopia non lascia riconoscere turbati da alcuna ombra scura i normali rapporti delle vertebre tra loro e con i tessuti che le circondano. All'esame del ginocchio sinistro, una delle articolazioni più immobili nella nostra inferma, le ossa risultavano assolutamente integre, sulle superfici articolari non v'era nessun indizio di irregolarità; la rotula aveva un'aderenza tenue e superficiale con il condilo del femore.

Non minore importanza, per indicare le condizioni anatomiche delle articolazioni, hanno i disturbi funzionali. All'esame ben diretto, e più sotto la cloroformizzazione o sotto gli energici stimoli elettrici soltanto, ma neppure sempre, le articolazioni sacrolombari e le coxofemorali sono assolutamente rigide; le altre permettono spostamenti più o meno estesi. In questi movimenti appaiono due fenomeni notevoli, da una parte uno scricchiolio evidentissimo sotto la mano che palpa, dall'altra un arresto immediato e insuperabile dello spostamento delle ossa per impedimento meccanico. Talvolta si tende addirittura un gruppo di tendini, che arresta di botto l'escursione articolare.

Tenendo conto dei varî ordini di fatti qui riuniti si può negare che si abbia sempre a fare con *ossificazione di tessuti fibrosi periarticolari:* anzitutto l'ipotesi manca di base anatomica, non trova appoggio nella ispezione radioscopica, nè si conforma ai disturbi funzionali (la mobilità sarebbe nulla o quasi).

Lo scricchiolio dei capi articolari negli spostamenti stabilisce invece in modo indiscutibile la esistenza di un'*artrite*.

Anche lo Strümpell ritiene che in questa forma morbosa si tratti d'un'*artrite*. Ammettendo egli però che, se le comuni flogosi articolari attaccano l'anca di frequente, invece di rado colpiscono la colonna vertebrale, dà come caratteristiche di questa artrite: 1° di localizzarsi esclusivamente alla colonna vertebrale e alle articolazioni coxo-femorali; 2° di determinare un'anchilosi completa.

Queste osservazioni dello Strümpell non possono accettarsi in tutto il loro rigore. Anzitutto se è generalmente ammesso che la colonna vertebrale partecipi raramente (vedi pag. 551) ai reumatismi acuti, parteciperebbe invece ai reumatismi cronici in proporzioni variabili, secondo gli autori, tra il 2-3-87 %. La flogosi delle articolazioni vertebrali ha spiccata tendenza alla cronicità, e la percentuale diversa secondo gli autori dipende forse più che altro dalla abituale trascuranza d'un esame accurato, anatomico e funzionale, della rachide, quando sieno liberi i movimenti del collo (16).

D'altra parte nella causistica della spondilosi sono lese in secondo tempo così costantemente le articolazioni scapolo-omerali, che giustificano l'ipotesi di Marie, secondo il quale, quando si considerano immuni, o non sono state bene esaminate o il processo non le ha ancora attaccate. Oltre le scapolo-omerali si trovano spesso colpite anche le ginocchia. Dunque, la colonna vertebrale partecipa forse non molto di rado alle artriti croniche, e nella spondilosi il processo non si limita come vorrebbe Strümpell.

D'altra parte, neppure l'anchilosi vera e propria si può ammettere sempre in modo assoluto. La rigidità, spesso completa, si verifica invero alla giuntura del sacro con le vertebre e a quella delle anche, le uniche che Strümpell consideri colpite dalla malattia in discorso. Ma la mancanza di esatti reperti anatomici non permette concludere con sicurezza che tal *rigidità* equivalga ad *anchilosi*, tanto più che nelle rimanenti articolazioni l'artrite rende doloroso e difficile ogni spostamento, talvolta modifica la posizione dei singoli articoli d'una giuntura; ma giammai, o ben di rado, produce saldatura, anchilosi completa. Nel predominio dei disturbi funzionali già descritti, anzichè nell'*anchilosi*, invece, secondo me, una delle più vive caratteristiche della spondilosi rizomelica, quella che si potrebbe dire la sua *tendenza pseudoanchilosante*.

Possiamo adunque concludere nella *spondilosi* trattarsi di un'*artrite* che colpisce le membra dalle radici con *tendenza pseudoanchilosante*. I meccanismi che alterano le funzioni articolari sono molteplici.

In genere nelle artriti croniche si stabiliscono presto lesioni della capsula e dei legamenti, successivamente dei tendini e delle fascie che s'inseriscono presso alle giunture. Questi tessuti fibrosi si induriscono e si retraggono come per una specie di azione muscolare reflessa. Tali modificazioni dei tessuti fibrosi

sono assai estese e profonde nella spondilosi. Come indice di esse si può invocare il fatto che il dolore insorge sopratutto, se non soltanto, nei movimenti.

Intervengono inoltre spesso nella spondilosi alterazioni dei muscoli, atrofia e degenerazione fibrosa (casi Beer e di Strümpell), atrofia semplice (Marie), perdita del tono (caso mio). In taluni malati (caso mio) vi portano il loro pesante fardello le neuriti secondarie con le note loro conseguenze.

Inteso così nelle linee generali il processo anatomo-fisiologico delle lesioni, si apprezzeranno meglio i caratteri di questa malattia e la sua patogenesi, esaminando il comportamento delle singole articolazioni.

Cominciano ad ammalare come s'è visto, in genere prima le anche, che diventano rigide in flessione, ora evidente, ora appena accennata. Per combattere i disturbi che vengono al suo equilibrio, l'ammalato o deve curvare le spalle, sporgere la testa in avanti e mantenere rigida la colonna, oppure deve flettere più o meno le ginocchia: più spesso, in misura differente, mette in giuoco e la colonna vertebrale e le ginocchia.

Esaminiamo anzitutto il compenso superiore. La rachide diventa presto rigida. Basta riflettere un poco alla statica vertebrale per intendere la facilità con cui deve irrigidirsi. Alla ricchezza di superfici articolari e alla spostabilità larga ad esse consentita fanno contrasto gli estesi dischi intervertebrali, i forti e corti legamenti tra vertebre vicine, i robusti e lunghi legamenti *anticum et posticum*. I suoi movimenti non sono che la somma di molte piccole escursioni di singole faccette articolari. La posizione abnorme che la colonna è costretta a tenere annulla questi movimenti articolari già piccoli. L'immobilità delle articolazioni, durando a lungo, con la pressione permanente, altera per sè, quasi come un traumatismo, la nutrizione delle cartilagini e delle ossa o vi determina la localizzazione di cause flogistiche.

Nella spondilosi si stabilisce inoltre sempre nella regione lombosacrale un processo flogistico attivo, che è forse in gran parte indipendente da ragioni statistiche, sia perchè talvolta è fatto primitivo, sia perchè si localizza costantemente alla parte che meno soffre per la statica. Esso provoca dolori spontanei, che si esacerbano negli spostamenti. Accresce quindi le ragioni della rigidità, obbligando il soggetto a tenere immobile la spina dorsale, e più ancora facendosi centro di lesioni progressive dei tessuti fibrosi che mettono capo alle articolazioni colpite, e determinando fors'anco delle atrofie muscolari.

Infatti la rigidità progredisce dal basso all'alto; è assoluta nello stato sveglio, spesso anche nella cloroformizzazione, e se qualche sezione conserva una certa mobilità, è per lo più la superiore. È molto probabile che essa sia causata dall' irrigidimento progressivo dei legamenti lunghi del dorso. La colonna vertebrale sembra infatti colpita piuttosto da rigidità fibrosa che non da anchilosi vera e propria. Così nel caso nostro, se durante la cloroformizzazione si sollevava l'inferma dal letto per la testa, la colonna faceva nella sua totalità come una leva

opinione le neuriti perigida; invece, eccitando fortemente i muscoli del collo con la corrente galvanica da un lato, si ottenevano, sotto dolore intenso e acuto, spostamenti abbastanza notevoli.

Oltre la rigidità, la colonna vertebrale può presentare *cifosi* della regione dorso-cervicale, cifosi che MARIE ritiene costante nella spondilosi rizomelica.

Però essa appare di grado ben differente nei casi stessi da lui riferiti e manca nel malato di STRÜMPELL, in quello di BÄUMLER e nella mia inferma. Io ritengo che essa rappresenti soltanto un mezzo con cui l'individuo cerca di mantenere l'equilibrio del corpo: se è debole la flessione delle anche o se è per gran parte compensata da quella delle ginocchia o se infine il malato non ha avuto bisogno, per la sua statica, di larghi aiuti perchè ha tenuto a lungo la posizione orizzontale, anche la cifosi può essere assai attenuata e quasi insensibile.

Adunque caratteristica della malattia in discorso rimane la rigidità vertebrale; la posizione in cui la colonna si ferma è contingente, e dipende da ragioni di statica.

Il compenso, che potremo chiamare inferiore, viene principalmente dalla flessione delle ginocchia. Dalla parte che sostengono, dallo sforzo cui sono sottoposte dipende se partecipano più o meno presto ed intensamente al processo morboso. Invero, col tempo, si è stabilita in tutti i casi una certa limitazione dei movimenti, specie per quelli di estensione. Nel caso nostro, dove le anche erano piuttosto fortemente flesse, e la colonna vertebrale poco contribuiva per l'equilibrio, le ginocchia sono state colpite molto presto ed intensamente.

Qui all'equilibrio deve avere contribuito anche l' articolazione tibio-tarsica: la forzata flessione plantare dei piedi è forse non solo effetto delle atrofie muscolari e retrazioni tendinee per la lesione del ginocchio e per la neurite, ma anche degli sforzi fatti nella deambulazione.

Così la spondilosi mostra un evidente quadro dell'influenza che le anchilosi di singole articolazioni esercitano, alterando la statica, sulle altre articolazioni.

Ma certo non per tutte le articolazioni attaccate si possono invocare ragioni statiche. Tanto nei malati di MARIE, quanto in quelli di BÄUMLER e BEER e nella mia, si notano impediti i movimenti di elevazione e di abduzione delle articolazioni scapolo-omerali, che sotto i movimenti scricchiolano. Se la forzata immobilità potrebbe ancora invocarsi nella mia malata per il braccio sinistro, che rimane schiacciato giorni e settimane sotto il peso del tronco inerte; non vale per il destro, il quale, per essere l'unico arto utile, si muove sempre e in ogni senso, nè varrebbe per i malati degli altri autori, che non stavano a letto.

Le altre congiunture degli arti superiori restano per lo più immuni. La presenza di nodosità (di Bouchard) alle dita si trova in due malati di MARIE. Anche nel caso nostro sono notate nella anamnesi dei nodi alle dita e nella cla-

vicola; ma di essi non vi è ormai traccia alcuna. Appartennero forse a quelle nodosità efimere (FÉREOL) che non sono rare in talune forme di reumatismo cronico.

NATURA DELLA SPONDILOSI.

A base della forma morbosa in esame si ha dunque un' artrite cronica. Clinicamente da taluni reumatismi cronici si differenzia per ciò che attacca gli arti dalla radice alle estremità (è *rizomelica*), e perchè ha spiccata tendenza pseudo-anchilosante.

Se, malgrado tutti gli studi sul reumatismo cronico, rimane dubbia la sua natura, (*) sarebbe vano pretendere già ora qualcosa di concreto su qulla della spondilosi.

Per le condizioni anatomiche dianzi accennate, e specialmente per le manifestazioni cliniche, si potrebbero ravvicinare casi di spondilosi come il nostro al reumatismo *superficiale* o *sinoviale* (BESNIER), *cronico fibroso* (JACCOUD), al reumatismo *dei giovani* (GUENAU DE MUSSY), il quale si svolgerebbe ora con scarsi fenomeni dolorosi ora con dolori intensi (*ostealgico di* BESNIER).

Da' recenti trattati francesi (17) riporterò in sunto la nosografia di tali forme, lasciando per brevità a chi legge di confrontarla con la storia pubblicata a principio di questo lavoro.

Questa specie di reumatismo si verifica nei giovani, per lo più di origine artritica o linfatica, e spesso segnati precedentemente dalla scrofola; colpisce a preferenza le grandi articolazioni e può comprendere le vertebrali; è simmetrica e tende a generalizzarsi; non deforma le articolazioni in nessun periodo, avendo i caratteri di un'artrite secca che scricchiola più o meno fortemente nei suoi movimenti; determina talvolta anchilosi superficiali, cellulari, ma sempre alterazioni dei tessuti fibrosi periarticolari e dei tendini, che talvolta portano a pseudoanchilosi; si accompagna con neuriti, atrofie muscolari e dolori intensi. Questi dolori hanno carattere ostealgico con sede lungo le diafisi delle ossa; sono profondi; vengono di notte, dando agitazione ed insonnia e cessando nel giorno per lasciare senso di pesantezza e di ammaccatura nelle parti dolorose, in modo da simulare così i dolori osteocopi della sifilide. In talune forme i dolori sono poco accentuati.

A favore dell' ipotesi del reumatismo, nel caso nostro, starebbero l'età, la eredità nervosa e i precedenti dell' inferma (corea, suppurazioni, dolori reumatici). Milita inoltre per ciò l' attacco prevalente sui tessuti fibrosi periarticolari e la spiccata tendenza alle retrazioni tendinee. Si accorderebbero finalmente con tale

(*) Una completa revisione e uno studio accurato ne ha dato il prof. MASSALONGO all' VIII congresso di Medicina Interna (1897) nella sua *Relazione sulle artropatie croniche (etiologia e patogenesi)*.

riferiche in vari rami degli sciatici, nonchè i nodi sottocutanei all'anca destra e la comparsa transitoria (anamnesi) della nodosità alle dita.

Resta pertanto il dubbio, avendo la nostra inferma sofferto sifilide, in che rapporto sieno l'infezione celtica e queste manifestazioni di reumatismo cronico. L'esame diretto e l'ispezione radioscopica escludono in modo assoluto una lesione anatomica specifica; ma da VIRCHOW in qua, sino al recentissimo studio di PIELICKE (18), vengono ammesse flogosi articolari sifilitiche senza neoformazioni specifiche. Tali artriti avrebbero molti dei caratteri del reumatismo fibroso, sì da non permetterci di rifiutare assolutamente, nel caso nostro, l'influenza della lue. Ma se da una parte si meditano le ragioni positive per cui si è ammesso il reumatismo fibroso, e l'utilità solo momentanea delle cure antisifilitiche fatte anche in primo tempo, e la mancanza di labe in tutti i casi analoghi, e dall'altra si riflette all'osservazione di CHARCOT (19) che probabilmente sono state descritte come artriti sifilitiche casi di ordinario reumatismo subacuto e cronico in soggetti sifilitici, ci si convince che qui la sifilide avrà avuto tutto al più una parte nell'aggravare la disposizione morbosa.

I casi di STRÜMPELL, di BÄUMLER, di BEER, il nostro e uno di MARIE, sembrano presentare moltissimi caratteri simili, e possono rientrare forse tutti nello stesso gruppo dei reumatismi fibrosi.

He già fatto notare l'armonia poco perfetta dell'intera casuistica e le note addirittura dissonanti che vi portano talune osservazioni riferite da MARIE. I casi dove sono attaccate anche piccole articolazioni, lese le ossa e deformato lo scheletro; dove si rinvengono esostosi e spesso hanno preceduto traumatismi, si potrebbero, senza grave sforzo, mettere tra i reumatismi cronici deformanti, ravvicinandoli all'artrite cronica vertebrale, alla gotta vertebrale. Anzi qualche osservazione di MARIE (specie la seconda) e quella di KÖHLER ricordano assai nel loro insieme, la forma clinica descritta da BECHTEREW (vedi pag. 549), la quale, in fin dei conti, non si distacca di troppo dalle artriti croniche vertebrali.

Se in conclusione non è lecito stabilire alcun che di concreto sulla natura della spondilosi, dall'insieme dei fatti qui raccolti si può provvisoriamente dedurre che, dal punto di vista clinico, essa con verosimiglianza appartenga al gruppo dei reumatismi cronici.

Non diminuirebbe con ciò il merito di STRÜMPELL per avere con l'abituale perspicuità nettamente da essi sceverata questa varietà clinica con speciale localizzazione, impedendo nello stesso tempo che venisse confusa, a esame superficiale, con forme nervose spastiche, con talune siringomielie, con disturbi da distrofie muscolari e con molte delle rigidità vertebrali dianzi ricordate.

Le nozioni attuali sul reumatismi e taluni dati della casuistica ci obbligano ad accennare ancora alla blenorragia.

Finalmente MARIE ricorda un caso alquanto simile alla spondilosi nel reumatismo blenorragico: esso fa il paio con quello di BRODHURST (20). Ma ben più

importante di amendue è il caso di BIGNAMI qui riferito, non solo perchè clinicamente più analogo, ma anche perchè seguìto da autopsia. Le note anatomo-istologiche sembrano però qui diverse da quelle della spondilosi vera.

CURA.

Poche considerazioni bastano per fissare i criterî terapeutici principali, quando si fa astrazione dalle norme igieniche.

Finchè gli infermi si muoveranno senza troppe difficoltà, trarranno spesso vantaggio dai bagni caldi, specialmente solforosi, e dai fanghi, massime se uniti alle cure fisiche indicate qui appresso.

Il massimo valore spetta invero ai mezzi meccanici. Abbiamo visto i danni consecutivi alla affezione dorso-sacrale e coxo-femorale. Contro di essi è indiscutibile l'utilità del riposo a letto: alcuni, tra cui BÄUMLER, vogliono ch'esso sia assoluto e coadiuvato anche dal tiraggio; altri preferiscono associarvi i movimenti passivi e il massaggio. Soltanto quando la mobilità è tuttora molto estesa, potrà giovare la ginnastica attiva. Le cure meccaniche hanno dato buoni risultati a BÄUMLER e BEER per tutte le articolazioni. Del loro valore preponderante ci ha dato ottima prova anche la nostra inferma; ella vide così le sue articolazioni guadagnare parecchio in estensione di movimenti, e perdere poi, quando tralasciò la ginnastica passiva per sottorsi solo ad energico trattamento antisiflitico. È indiscutibile l'indicazione del l'elettricità. L'anode, applicato a lungo al posto del dolore, gioverà a calmarlo. Le correnti galvaniche, e anche le faradiche, impediranno lo sviluppo rapido ed intenso dei fenomeni muscolari (atrofie muscolari, retrazioni tendinee) e nervosi (neuriti) secondarî.

Tutte queste cure serviranno, specie se usate a principio con metodo e costanza, ad impedire o ritardare o almeno ad attenuare le rigidità articolari con le rispettive conseguenze.

RIASSUNTO.

Il concetto nostro sulla *spondilosi rizomelica* si differenzia alquanto da quello di STRÜMPELL, che l'ha individualizzata, e più ancora da quello di MARIE, che le dette il nome. Esso è tuttavia provvisorio.

Le spondilosi rizomelica, piuttosto che una nuova entità nosologica, è forse soltanto une varietà di reumatismo cronico. Mentre le articolazioni appaiono poco e superficialmente alterate, si trovano estese e rilevanti modificazioni dei tessuti che ne regolano i movimenti (legamenti, tendini, muscoli e nervi (*reumatismo fibroso*). In taluni casi si alterano le ossa e la forma delle articolazioni e si sviluppano esostosi (*reumatismo deformante*).

La spondilosi s'inizia e s'accentra alle anche e alla regione sacro-lombare, e di lì s'irradia in alto, lungo la colonna vertebrale, e verso la periferia, lungo gli arti, attaccando (per ragioni statiche) più presto e con più intensità gli in-

feriori. I disturbi funzionali che conseguono alla rigidità sono più che mai gravi, perchè rimangono lese le articolazioni centrali degli arti.

Si sviluppa quasi sempre con dolori prima alle anche, quindi lombari sacrali e coccigei, spontanei e provocati: essi variano per forza e durata. Il più caratteristico e il più vivo è il coccigeo. Nelle altre regioni il dolore è soltanto *in potenza:* si risveglia negli spostamenti, specie attivi, dei capi articolari.

Ha decorso molto cronico: procede a tappe.

Colpisce per lo più prima della maturità soggetti (prevalentemente di sesso maschile) con pesante tara nervosa.

Oltre che nei reumatismi cronici bisogna riconoscere che una sindrome analoga può aversi nella blenorragia

Non si hanno cure dirette efficaci. È giovata dal riposo a letto, da cure meccaniche ed elettriche.

BIBLIOGRAFIA.

(1) MARIE P. *Sur la spondylose rhizomélique.* Revue de médecine, 1898, N. 4.

(2) BOZZOLO C *Sulla malattia di Kahler.* La clinica medica italiana, 1898, N. 1.

(3) BIGNAMI A. *Sopra alcune neoformazioni sistematiche midollari ed osteoperiostali.* Annali di Med. navale. Fasc. I e II, 1898.

(4) KÜMMEL H. *Ueber die traumatischen Erkrankungen der Wirbersäule.* Deut. med. Woch 1890, S. 180.

HENLE A. *Beitrag zu der Lehre von den traumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule.* Arch. für klin. Chirurgie, Bd. XXII 1896.

(5) KOCHER Th. *Die Verletzungen der Wirbelsäule zugleich als Beitrag zur Physiologie des menschlichen Rückennarks.* Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., I. Bd., S. 443-445.

HATTEMER. *De la spondylite traumatique.* Secondo il sunto della Sémaine Medicale (dal Beiträge z. klinische Chirurgie, Bd. XX, I,) N. 57, 1898.

(6) BECHTEREW W. *Die Steifigkeit der Wirbelsäule mit ihrer Verkrümmung als eine besondere Erkrankungsform.* Neurol. Centr. 1893, N. 13.

BECHTEREW W. *Von der Verwachsung oder Steifigkeit der Wirbelsäule.* Deut. Zeit. für Nervenheilkunde, Bd. XI, 1897, S. 327-337.

(7) MARIE P. et ASTIÉ CH. *Sur un cas de cyphose hérédo-traumatique.* Presse médicale, 1897, N. 82.

(8) GOWERS W. R. *Manuale delle malattie del sistema nervoso,* Trad. it. Vol. I.

(9) OPPENHEIM. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten* Berlin 1894.

(10) LEYDEN UND GOLDSCHEIDER. *Die Erkrankungen des Rückenmarkes und der Medulla oblongata.* In Specielle Pathol. und Therapie von H. NOTHNAGEL. Bd X. y. 249.

(11) STRUEMPELL. *Bemerkung über die chronische ankylosirende Entzündung der Wirbelsäule und der Hüftgelenke.* Deut. Zeitschrift für Nervenheilk., Bd. XI, 1897. S. 338-342.

(12) BÄUMLER CH. *Ueber chronische ankylosirende Entzündung der Wirbelsäule.* Deut. Zeitschr. für Nerveheilkunde XII Bd., S. 177-183.

(13) MARIE P. Vedi nota (1).

(14) MARSH H. *On the pathology and clinical history of some rare forms of bones ankylosis* British. Med. Journal, 1895. N. 2.

(15) GROCCO P. *Pseudoreumatismi articolari e muscolari causati da nevrite.* Arch. Ital. di Clin medica, 1893. Pag. 232-239.

(16) WSISZ E. *Der Rheumatismus der Wirbelsäule und Adnexe.* Vien. medizin. Presse nn. 25-33, 1898.

(17) TEISSIER. I et ROQUE S. *Rhumatismes chroniques* Traité de Med. et Thérapeut. di BROUARDES GILBERTE. Tom. III.

LE GENDRE. Nel Traitè de mèdecine di CHARCHOT BOUCHARD. Vol. I.

(18) PIELICKE. *Die syphilitische Gelenkerkrankungen.* Berliner klin. Wochenschrift, 1898. N. 4-5.

(19) CHARCOT J. M. *Maladies des veillardes, Goutte et Rhumatisme.* Oeuvres Completes. Vol. VII. Paris, 1890.

(20) B. E. BRODHURST. *Gonorrhoeal rheumatism.* In RUSSEL REINOLDS's System of Medecine. London 1866. Vol. I. Cit. da BÄUMLER.

II.

L'iperglobulia nelle malattie cardio-polmonari

E LA GENESI DELLA CIANOSI NEI VIZI CONGENITI DI CUORE

per il dottor **UBERTO ARCANGELI**

medico primario nell'Ospedale di S. Giovanni e libero docente di patologia medica nella R. Università di Roma.

Recentemente mi occorse di osservare nell'ospedale di S. Giovanni un ragazzo di 8 anni circa, affetto da cianosi congenita. Essendo presenti gli studenti che frequentano il mio corso libero di patologia medica, esposi loro alcune considerazioni sulla genesi della cianosi nei vizi congeniti di cuore e sull'iperglobulia in questi e nelle malattie cardiopolmonari in generale, le quali io mi permetto riferire qui (1) perchè mi sembrano non del tutto prive d'interesse contenendo, se non m'inganno, qualche idea nuova ed atta a rischiarare alcuni punti ancora controversi o non bene intesi universalmente in quest'argomento di fisiopatologia.

Il ragazzo fin dalla nascita aveva presentato un colorito cianotico intenso: le vene superficiali assai ripiene di sangue di colorito assai scuro; le dita a bacchette di tamburo, uno sviluppo deficiente del corpo ed ancora più della mente: incapace di parlare, irrequieto, in preda a movimenti coreici del capo, irascibile, al più piccolo sforzo presentava una dispnea intensissima quale non si vede neppure nei malati di cuore nel periodo di grave scompenso: malgrado ciò nessun segno di stasi, non edemi, non versamenti nelle cavità. All'esame obbiettivo constatai un ingrandimento dell'ottusità cardiaca ed un rumore sistolico di soffio su tutti gli orifici, ma più forte nel mezzo dell'area cardiaca, senza rinforzo del 2° tono polmonare, il 2° tono aortico piuttosto forte. Mi parve poter diagnosticare un vizio congenito di cuore con miscela dei due sangui, probabilmente una stenosi dell'a. polmonare e perforazione del setto interventricolare. Non volli lasciar partire il piccolo infermo senza contare i suoi globuli rossi: presi il sangue da una piccola incisione fatta con una lancetta sul polpastrello della mano sinistra: il sangue fluiva abbondantemente ed era di colorito quasi nero, più scuro di quello che fuoriesce dalla vena nel salasso: la conta dei globuli rossi fu fatta con l'apparecchio di Thomas-Zeiss con una soluzione di NaCl 1 % e diede come media di due conte 8.020.000 globuli rossi, in $1 mm^3$; vi era dunque una notevole iperglobulia.

E questo un fatto non nuovo, già constatato più volte dal TOENNISSEN, dal VAQUEZ, dal PETIT, dal KREHL e da A. TEISTI ed ormai fa parte della sintomatologia del morbo bleu. Ma se vi è accordo sulla constatazione di questo fatto non vi è accordo sulla sua interpetrazione, anzi su di essa regnano divergenze come in genere sul modo di considerare l'iperglobulia nei vizi comuni di cuore e nelle malattie polmonari. Così, a proposito dell'iperglobulia nel morbo bleu ANDREA PETIT, nel trattato di Medicina di CHARCOT-BOUCHARD-BRISSAUD (2), riferisce che VAQUEZ pensa si debba tener conto degli organi ematopoietici e soggiunge « delle ricerche più complete sono necessarie per fissare questo punto di patogenesi ».

Fin dal 1895 avevo incidentalmente emessa l'idea che questa iperglobulia sia compensativa (3). Ora sono venuto a conoscere che la stessa idea è stata

---

(1) Questa nota fu soggetto di una comunicazione fatta alla Società Lancisiana il 14 maggio 1898.

(2) CHARCOT-BOUCHARD-BRISSAND. Traité de Médecine, Tom. V, p. 298.

(3) U. ARCANGELI. La Clorosi. Società editrice Dante Alighieri, Roma, 1895 - Nota pag. 93.

sostenuta da altri e prima di me e contemporaneamente e dopo di me, come in seguito riferirò. Malgrado ciò non è ancora divenuta di patrimonio comune.

Ecco come mi spiego la genesi dell'iperglobulia nel morbo bleu.

Nei vizi di cuore congeniti con cianosi si tratta per solito di una stenosi del cono arterioso, dell'orificio o del tronco dell'a. polmonare con apertura del setto interventricolare od interauricolare, o di tutti e due, con o senza, il più delle volte senza, permanenza del dotto arterioso di Botallo. Generalmente questi difetti dei setti si considerano come conseguenza della stenosi dell'arteria polmonare: per questi difetti del cuore, della massa del sangue contenuto nel cuore destro, solo una parte passa nel circolo polmonare e si ossida, il rimanente passa dal cuore destro nel sinistro senza ossidarsi ed entra nell'aorta: questa per conseguenza conterrà sangue soltanto in parte ossidato, in altre parole più o meno venoso, a seconda della quantità più o meno grande di sangue che è deviata dal circolo polmonare. Perciò in quanto ad ossigeno circolante il cianotico si troverà presso a poco nelle stesse condizioni in cui si troverebbe un individuo a cuore e polmoni normali che possedesse una quantità di sangue proporzionale a quella che nel cianotico attraversa il circolo polmonare, o come un anemico che avendo un volume normale di sangue possedesse un numero di globuli rossi proporzionale alla quantità di sangue che nel cianotico si può ossidare. Così se nel cianotico solo un quinto del sangue che passa nell'aorta si è potuto ossidare, in quanto a provvista di ossigeno circolante, esso si troverà nelle stesse condizioni di un anemico che avesse lo stesso volume di sangue, ma con 1 milione di globuli rossi invece di 5 per mm^3. A questa povertà di ossigeno gli organi ematopoietici reagiranno fabbricando più globuli rossi, come nelle anemie, da qui l'iperglobulia.

Ora non v'è chi non veda come questa iperglobulia sia compensativa: infatti pel malato affamato di ossigeno è più utile, dato costante il volume di sangue che passa pei polmoni, ch'esso contenga più corpuscoli rossi, cioè più trasportatori di ossigeno: sarà così accresciuta la provvista di ossigeno circolante. Questa iperglobulia ha certamente un limite: infatti in 1mm^3 secondo i calcoli riferiti da Reinert (1) non possono esser contenuti più di 8.872.500 globuli rossi di volume normale, disposti in pile ed aderenti l'uno all'altro: perciò si debbono accettare con diffidenza cifre che si accostino a questa, a meno che non si sia constatata una microcitemia, insieme alla iperglobulia.

Nel mio caso in 1 mm^3 di sangue v'erano 8.020.000: i globuli al microscopio presentavano volume ed aspetto normale: non v'erano globuli rossi nucleati: i globuli bianchi erano normali.

Tenuto conto di questo limite, dal grado dell'iperglobulia si potrà giudicare il grado della stenosi polmonare o per meglio dire dell'insufficiente ossidazione del sangue. Data una grande ricchezza in globuli rossi e dato che il sangue arterioso stesso solo in parte è ossidato, è facile comprendere come il colorito cianotico della pelle e delle mucose debba essere intenso: poichè il colorito sarà tanto più intenso per quanto maggiore è il numero dei globuli rossi e quanto minore la quantità di ossigeno circolante, e poichè l'iperglobulia è proporzionale (almeno fino ad un certo punto) alla diminuita ossidazione, ne segue che iperglabulia e cianosi andranno di pari passo.

Così il *primum movens* della cianosi è sempre la diminuita ossidazione del sangue. Ma una diminuzione permanente della quantità di sangue che passa pel circolo polmonare non potrebbe sussistere senza le aperture anormali dei setti e in altre parole senza il miscuglio. Infatti, data una stenosi dell'a. polmonare, senza comunicazione tra il cuore destro ed il sinistro, o il ventricolo destro compenserebbe la stenosi e non vi sarebbe cianosi, come nei vizi acquisiti ben compensati, o non compenserebbe il vizio e ne seguirebbe stasi nelle vene, edemi, versamenti e morte a breve scadenza.

(1) Emil Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen.

Ora, quanto meno sangue passerà nell'arteria polmonare, tanto più sangue venoso passerà direttamente dal cuore destro nel sinistro e da questo nell'aorta, tanto meno sangue arterioso arriverà all'aorta dall'orecchietta sinistra, in altre parole tanto maggiore sarà la proporzione del sangue venoso all'arterioso nell'aorta, e perciò tanto maggiore la cianosi.

Il non tener conto della misura nella quale avviene il miscuglio e della direzione, come già da molti anni disse il Murri (1), o per dir meglio della proporzione nella quale i due sangui entrano nel miscuglio che passa per l'aorta ha fatto negare, contro ogni evidenza e contro ogni regola della logica, che il miscuglio dei due sangui abbia importanza nella genesi della cianosi.

Da quanto ho detto resulta chiaro che le comunicazioni anormali tra le due metà del cuore non producono la cianosi perchè permettono ai due sangui di mescolarsi, ma perchè permettono che dal circolo polmonare sia sviata una notevole quantità di sangue e che malgrado ciò la grande circolazione persista più o meno regolarmente e la vita si continui per un tempo talora assai lungo.

Questo modo di considerare l'origine della cianosi e dell' iperglobulia che ne segue, mi sembra perfettamente logico, d'accordo con i fatti osservati: esso riunisce la così detta teoria della miscela dei due sangui e quella della diminuita ossidazione, le quali così si compenetrano; e non offre campo alle critiche che si sono fatte alla teoria della miscela, intesa in un modo troppo ristretto ed assoluto.

In fatti se in alcuni casi con miscela dei due sangui non fu constatata in vita la cianosi, ciò si dovette al fatto che in questi la circolazione polmonare era facile, più facile che quell'aortica; così nel caso di Gelau, discusso dal Murri, la polmonare era il doppio dell'aorta, e quasi sicuramente il sangue passava attraverso l'apertura del setto interventricolare dal ventricolo sinistro nel destro, e forse dall'orecchietta sinistra nella destra (Murri); il sangue che passava nell'aorta era perciò arterioso.

Lo stesso si può dire del caso di Zethmunayer. Nel caso recentemente illustrato dal Geronzi (2) v' era assenza del setto interauricolare, ampiezza notevole dell'a. polmonare, ristrettezza notevole dell' aorta e del sistema arterioso, ipertrofia notevole del ventricolo sinistro: in questo caso mancò in vita la cianosi; benchè i due sangui si mescolassero, la notevole preponderanza del sangue arterioso sul venoso per la maggior ampiezza del sistema vasale polmonare in confronto dell'aortico, ce ne dà la spiegazione.

Non insisto con altri esempi essendo stata fatta già tale discussione e maestrevolmente dal Murri e sostenuta con copia di argomenti dal Geronzi il quale venne alle stesse conclusioni alle quali io sono venuto ora e quasi con le stesse parole, sia per quel che riguarda l'origine della cianosi sia per l'ipotesi riguardante l'origine dell'iperglobulia (3).

Ma come va, è da domandarsi ora, che malgrado l'evidenza dei fatti e la forza dell' argomentazione, uomini di gran merito, antichi e moderni, hanno sostenuto e sostengono ancora che la cagione della cianosi è nella stasi periferica ?

Così Oscar Fraentzel nelle sue lezioni sulle malattie del cuore (4) scrive: « La ragione della cianosi si deve cercare nell'ostacolo opposto al cuore sinistro per il difficile deflusso del sangue venoso a cagione della stenosi dell'a. polmo-

(1) A. Murri. *Sulla diagnosi d'apertura nel setto interventricolare e di tubercoli nei polmoni.* Firenze 1877.

(2) Dr. Gaetano Geronzi. *Reperto anatomo-patologico ed osservazioni su di un raro caso di anomalia congenita di cuore* Riforma medica 203-204, settembre 1896.

(3) Il pregevole scritto del Geronzi non era a me noto quando feci la comunicazione alla Società Lancisiana.

(4) Dott. Oscar Fraentzel. Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens. Berlin, 1891. Bd. II, pag. 192.

nare » (1). In altre parole la cianosi sarebbe l'effetto della stasi prodotta dal vizio non compensato: egli dice un errore il credere che la cianosi dipenda dal miscuglio dei due sangui, un errore che dipenda dalla diminuita ossidazione del sangue nei polmoni!

Così un fatto speciale ai vizi congeniti di cuore, la cianosi intensa, si vuole spiegare non con una condizione speciale a questi vizi, ma non una condizione comune a tutti i vizi di cuore! Così la stasi venosa, cioè l'aumento di pressione nelle vene produrrebbe nei vizi congeniti stasi capillare fortissima, fortissima cianosi e niente edemi e sarebbe compatibile con molti anni di vita; nei vizi acquisiti, cianosi minima, edemi, versamenti e morte a breve scadenza!

Tale erroneo concetto non troverebbe scuse se non avesse la sua origine nella constatazione di fatti reali, intendo dire della dilatazione, tortuosità e ripienezza delle piccole vene della pelle, che si osserva il più delle volte, se non sempre, nella cianosi per vizi congeniti di cuore; nella dilatazione e tortuosità dei capillari del derma, che Chouppe ha constatata anatomicamente. Questi fatti sono stati considerati dai più come segni della così detta « stasi capillare », e questa si è creduta effetto della stasi centrale; interpretazione errata, a mio modo di vedere, come spero poter dimostrare.

A proposito di ciò mi piace riferire le parole del Gerhardt citate dal Murri: « Un fatto sorprendente (scrive il Gerhardt) tanto facile a confermare, quanto difficile a chiarire, si è che alcune molto intense cianosi, le quali distendono all'estremo le piccole vene della pelle non esercitano poi quasi nessuna influenza dilatante, tensiva sulle grandi.

« Precisamente questi infermi, per esempio quelli di stenosi della polmonare, cadono anche meno facilmente in idropisia e dimostrano una minore partecipazione dei loro organi interni ».

Il Murri soggiunge: « Il Gerhardt nota le piccole vene distese e sembra ch'egli sospetti una stasi periferica senza stasi centrale, ipotesi che mancherebbe d'ogni verosimiglianza: la cianosi oltre a ciò può aversi senza dilatazione delle piccole vene, come s'ebbe appunto sulla Venturi (la malata studiata dal Murri) e finalmente la dilatazione di quelle può dipendere, ma non è necessario che dipenda sempre da accresciuta forza distensiva del loro contenuto ».

Questa osservazione è giustissima: la dilatazione, la ripienezza, la tortuosità delte piccole vene della pelle, la dilatazione e la tortuosità dei capillari del derma nei cianotici di cui parla il Gerhardt, non dipende da un aumento di tensione del sangue in essi contenuto; perchè non si comprende come per un ostacolo nel centro circolatorio, aumenti la tensione del sangue nelle piccole vene e non aumenti nelle grandi; e se la tensione del sangue fosse aumentata nelle grosse vene e nelle piccole e nei capillari non mancherebbero gli altri effetti della stasi venosa, gli edemi, i versamenti, ecc. ecc.

L'ipotesi di una stasi venosa periferica senza stasi centrale (per ostacolo nel centro circolatorio) è realmente inverosimile se per stasi s'intende aumento di pressione e conseguente rallentamento della circolazione; ma io credo che come le piccole vene ed i capillari possono apparire pieni di sangue e dilatati senza che per questo la pressione del sangue sia in essi aumentata, così ugualmente credo che la circolazione possa in essi avvenire più lentamente che in condi-

---

(1) Noi ricordiamo che molti anni prima di Fraentzel il prof. Baccelli, nelle sue lezioni cliniche, ha dimostrato come la vera causa efficiente della cianosi debba collocarsi nella stasi sanguigna in talune reti terminali del sistema capillare, stasi motivata da un ostacolo al passaggio del sangue dal cuore venoso al cuore arterioso e non punto dalla miscela dei due sangui. Egli con finissimi studii originali ha provato come possa darsi cianosi senza edema ed edema senza cianosi e come possa darsi eziandio cianosi ed edema insieme.

Dopo avere notato ciò per dovere di giustizia, lasciamo, come sempre, all'autore dell'articolo la responsabilità delle sue affermazioni. (*Nota della Redaz.*)

zioni fisiologiche senza che si rallenti nelle grosse vene e senza che in queste vi sia aumento di pressione: in altre parole io credo, e spero dimostrarlo, che vi sia una stasi periferica (intendendo per stasi rallentamento della circolazione) senza stasi centrale.

*
* *

A me sembra che questi fatti, dilatazione e ripienezza delle piccole vene e dei capillari, rallentamento della circolazione periferica senza stasi centrale, si possano non difficilmente spiegare se si tiene conto di un altro fattore della circolazione, di cui a quel che so, nessuno fino ad ora, ha tenuto conto, intendo dire del volume del sangue.

Penso cioè che la così detta stasi periferica sia effetto dell'aumento della massa del sangue (di una polyaemia rubra), di un maggior afflusso di sangue nei vasi periferici e dell'adattamento del letto vasale, e dei rapporti mutati tra l'ampiezza del letto vasale capillare e quella del sistema arterioso.

L'aumento della massa del sangue nei cianotici ha, secondo me, la stessa origine e lo stesso significato dell'iperglobulia; come questa contribuisce grandemente al quadro clinico del morbo bleu.

Non è difficile intendere come esso si produca.

Abbiamo visto che la deficienza di ossigeno circolante stimola gli organi ematopoietici a fabbricare globuli rossi e che così si origina l'iperglobulia. Ma questo, secondo me, non è che il fatto più appariscente, più facile a constatare, ma non è il primo ne forse il più importante effetto di questa stimolazione degli organi ematopoietici.

Contemporaneamente all'iperglobulia, e molto probabilmente prima di essa, si deve produrre un aumento notevole del volume del sangue: dico prima perchè tutto fa credere che l'organismo cerchi di mantenere fino che è a lui possibile la proporzione di gl. r. rispetto al plasma nei limiti del normale e che solo tardi, quando il letto vasale non può ulteriormente essere disteso, abbia luogo una specie di adattamento pel quale l'iperglobulia si stabilisca.

Questo aumento della massa del sangue noi non possiamo dimostrarlo con cifre come l'iperglobulia, perchè manca fino ad ora un metodo clinico per determinare il volume del sangue, ma possiamo argomentarlo con fondamento da sintomi clinici e da reperti anatomo-patologici: tra quelli dalla facilità e dall'abbondanza con cui il sangue fluisce da una puntura o da una piccola incisione, e dallo sviluppo delle piccole vene superficiali; tra questi dalla ricchezza notevole di sangue che presentano i cadaveri di alcuni cianotici.

All'aumento della massa del sangue deve corrispondere un'ampliamento del letto vasale, e questo deve farsi in specie a carico del letto vasale capillare e delle piccole vene, poichè l'ampiezza delle arterie è subordinata allo sviluppo originario dell'aorta e non è facile in questa e nelle grosse arterie un ulteriore eccezionale sviluppo. Al contrario sarà facile un ampliamento dei capillari e delle piccole vene, tanto più se gli effetti del vizio congenito si fanno sentire fin dai primordi della vita e perciò durante tutto il periodo d'accrescimento: e questo è il caso di quei cianotici in cui il colorito bluastro fu notato fin dai primi giorni della vita: in questi appunto si ritrova quella ricchezza di vene superficiali, quell'ampiezza e tortuosità dei capillari, di cui sopra abbiamo parlato. Non è meraviglia dunque che questi fatti manchino in quei malati in cui la cianosi si sviluppa tardi per nuovi ostacoli insorti all'ossidazione del sangue, come nel caso di Murri, nel quale per la tubercolosi polmonare progredita non era forse possibile una ematopoiesi attiva, ed un aumento della massa del sangue.

Ora non è chi non veda come questo sviluppo della rete capillare e delle piccole vene del derma contribuisca a rendere più intenso il colorito cianotico, poichè questi capillari e queste vene conterranno sangue cianotico, e per di più assai ricco di globuli rossi.

Ma v'è di più un altro fatto da considerare. Abbiamo detto che il letto vasale capillare è quello che ha subito un notevole ampliamento e che nè l'ampiezza dell'aorta, nè la capacità del ventricolo sinistro è cresciuta in proporzione: da ciò avverrà che il letto vasale capillare sarà più ampio rispetto al letto arterioso, di quello che sia in soggetti normali, perciò la circolazione capillare sarà in essi più lenta di quello che è in soggetti normali, poichè la quantità di sangue che ad ogni sistole passa dalle arterie nei capillari sarà distribuita in un letto più ampio e perciò avrà una velocità minore; nello stesso modo che le acque di un fiume scorrono più lentamente e quasi impaludano quando il letto del fiume si allarga notevolmente.

Questo rallentamento della circolazione capillare lo potremo anche chiamare stasi capillare, purchè abbiamo presente la sua origine e ricordiamo che stasi non è sinonimo di aumento di pressione capillare: infatti non v'è alcuna ragione che la pressione aumenti nei capillari e nelle vene finchè il vizio è compensato, vale a dire finchè il ventricolo destro ad ogni sistole si vuota di tutto il sangue che riceve dall'orecchietta destra, e fino a che ad ogni rivoluzione cardiaca tanto sangue entri nell'orecchietta destra, quanto ad ogni sistole il ventricolo sinistro ne spinge nell' aorta. Quando il vizio non sarà più compensato, allora come nei vizi acquisiti si produrrà aumento di pressione nelle vene, edemi, versamenti e morte.

Ricapitolando dunque possiamo dire che nei vizi congeniti di cuore con cianosi si ha questa successione di fatti. Diminuzione dell'ossidazione del sangue; qualità cianotica del sangue che scorre nell'aorta; povertà di ossigeno circolante: stimolazione degli organi ematopoietici; aumento della massa del sangue ed iperglobulia; ampliamento del letto vasale capillare e delle piccole vene del derma, rallentamento della circolazione capillare. Ciascuno di questi fatti contribuirà a rendere più intenso il colorito cianotico: esso sarà più intenso per quanto più cianotico sarà il sangue arterioso, per quanto maggiore sarà la quantità di sangue circolante, per quanto più ricca la rete capillare e venosa del derma e delle mucose, per quanto più ricco in globuli rossi il sangue e per quanto più lentamente scorrerà nei capillari. E poichè l'iperglobulia, l'aumento della massa del sangue, l'ampliamento del letto vasale capillare, lo sviluppo delle piccole vene del derma, ed il conseguente rallentamento della circolazione capillare saranno tanto più notevoli per quanto minore sarà la quantità di ossigeno circolante o in altre parole per quanto minore sarà la quantità di sangue che si ossida nei polmoni, potremo dire che la cianosi o per dir meglio il colorito cianotico è proporzionale alla diminuita ossidazione: questo è dunque il *primum movens* della cianosi; l'iperglobulia, l'aumento della massa del sangue, la dilatazione del letto vasale capillare, la così detta stasi capillare, non sono che conseguenze di essa; e per talune congiunture taluno di questi fatti può far difetto ed aversi ugualmente la cianosi.

Comprenderemo così facilmente come nei vizi congeniti di cuore con stenosi dell'arteria polmonare e comunicazioni fra i due ventricoli o fra le due orecchiette, appunto la cianosi raggiungerà il più alto grado, poichè in nessun'altra malattia del cuore o dei polmoni potrà una quantità di sangue così piccola come in questa, passare per i polmoni e nello stesso tempo non avvenire stasi nella grande circolazione e la vita protrarsi a lungo e dar tempo che si producano quelle modificazioni della massa e della qualità del sangue e del letto vasale che contribuiscono alla produzione del colorito cianotico.

In altre malattie cardio-polmonari noi vedremo prodursi gli stessi fatti ma in molto minori proporzioni.

Non sarà male ora considerare gli effetti ulteriori che queste modificazioni del sangue e del letto vasale produrranno sul malato.

Ho già detto, e non credo necessario spender parole per dimostrarlo, che la iperglobulia è utile al malato, è un fatto compensativo: l'iperglobulia rendendo il sangue più denso, meno scorrevole, accrescerà la resistenza specialmente nei capillari e in specie in quelli della grande circolazione; il ventricolo sinistro per ciò avrà per questo fatto accresciuto il suo lavoro; a ciò contribuirà anche l'aumento della massa del sangue; il ventricolo sinistro si rinforzerà e tenderà sempre più a bilanciare il destro preponderante; perciò, se, come il caso più frequente, si tratta di una stenosi dell'arteria polmonare e perforazione del setto interventricolare, tenderà a diminuire la quantità di sangue che passa dal ventricolo destro nel sinistro, e con ciò aumentare la quantità di sangue che passa nel polmone. Col crescere la tensione del sangue nell'aorta, crescerà la quantità di sangue che per le arterie bronchiali arriva al polmone, e, dato che il dotto arterioso sia pervio, potrà per questo passare più sangue dall'aorta nella arteria polmonare. Questi saranno effetti utili, ma non mancheranno gli effetti dannosi: l'iperglobulia e l'aumento della massa del sangue favoriranno la stanchezza del cuore e la rottura di compenso.

Il rallentamento della circolazione capillare permetterà a tutto l'ossigeno di passare nei tessuti; e poichè questo rallentamento è effetto dell'ampliamento del letto vasale e non già di stasi nelle grosse vene, non è dannoso come sarebbe se il sangue ristagnasse nei capillari per diminuito deflusso delle vene cave nell'orecchietta destra.

Quali obbiezioni si possono fare a questo modo di considerare l'iperglobulia e la ripienezza del sistema capillare? Non credo dover spendere parole per dimostrare che nè l'un fatto nè l'altro si possono considerare come effetto della stasi venosa, ma perchè la ripienezza delle piccole vene e dei capillari si vede in un periodo della vita in cui non vi sono indizi di stasi venosa, nè edemi, nè versamenti, nè ingrandimento eccessivo del fegato; molti e molti anni prima della morte, quando il polso è buono, il secondo tono aortico talora rinforzato, la diuresi normale, perchè, neppure nei vizi di cuore al più alto grado di scompenso si osservano mai le vene così turgide, i capillari così ricchi di sangue; perchè è assurdo credere che vi sia aumento di tensione nelle piccole vene e non nelle grandi. Le stesse ragioni valgono per negare che l'iperglobulia sia effetto della stasi, poichè valgono a dimostrare che stasi non c'è; di più ricorderò che l'iperglobulia da stasi per vizio non compensato, neppure poco prima della morte, con versamenti idropici ed anasarca, raggiunge un così alto grado.

Alla teoria da me sostenuta sulla genesi della pletora e della iperglobulia, si potrebbe obbiettare il fatto osservato da Rebustello (1), che la pletora artificialmente prodotta negli animali fa scomparire i globuli rossi nucleati del midollo osseo, in altre parole agisce limitando la neoformazione globulare.

Ma nessuno vorrà credere equivalenti le condizioni degli animali da esperimento e quelle di un malato di vizio congenito di cuore: nei primi si tratta di una pletora di globuli rossi capaci di ossidarsi, nel secondo molti dei globuli rossi non passando pel polmone, non possono ossidarsi; e non è la quantità dei globuli rossi che regola la ematopoiesi, ma la quantità di ossigeno che essi trasportano.

Infatti, si sa per le ricerche di Egger, Miescher e Reinert, che gli abitanti di luoghi assai elevati presentano una iperglobulia che trova la sua ragione nella debole tensione dell'ossigino inspirato: si sa che nella clorosi in via di guarigione si può osservare, come io ho dimostrato, un'iperglobulia talora notevole; ma i globuli rossi sono, oltre che più piccoli dei normali, poveri di emoglobina, col centro scolorato, e perciò poveri di ossigeno; malgrado il numero notevole di globuli rossi, la quantità di Hb di un volume di sangue è diminuita (2): il fatto

(1) G. Rebustello. Influenza dell'aumento della massa sanguigna sul potere ematopoietico del midollo osseo. Archivio per le Scienze mediche di Bizzozero, vol. XVIII, 1894.
(2) U. Arcangeli. La clorosi.

è stato recentemente confermato e studiato a fondo dal Poggi (1). Lo Stifler (2) ha emessa l'ipotesi che nei cardiopazienti, a cagione dei diminuiti scambi gassosi, i corpuscoli rossi invecchino di più, si accumulino, perdano in volume ed aumentino in colorito, fatti che indicherebbero una tendenza alla regressione. Se è vero che la funzione logora ed abbrevia la vita dei globuli rossi, in nessuno dovrebbero vivere di più che nel malato di cianosi, poichè in questo essi funzionano molto meno che nel sano come apportatori di ossigeno, ma l'ipotesi di Stifler, se è verosimile, è per lo meno superflua. Noi conosciamo abbastanza l'influenza della scarsezza di ossigeno circolante come stimolo per l'ematopoiesi per dover dubitare che a questa si debba l'iperglobulia nei cianotici ed in altre malattie cardiopolmonari.

*
* *

Se ora passiamo a studiare ciò che deve succedere in riguardo alla quantità e qualità del sangue nei vizi acquisiti di cuore e nelle malattie cardio-polmonari in genere, ci accorgeremo che le cose non sono così semplici come si è abituati a credere.

Nei vizi di cuore senza complicazioni polmonari e con perfetto compenso, non v'è ragione che il numero dei globuli rossi ed il volume del sangue sia differente dal normale.

Ed infatti Bamberger in 31 malati di cuore in stato di compenso o d'incipiente scompenso trovò valori di Hb. e di globuli rossi normali o presso a poco.

Quando vi sarà scompenso, stasi, edemi, versamenti vi sarà iperglobulia; ma questa si potrà attribuire ad ispessimento del sangue dovuto alla stasi, come risulta dalle classiche esperienze di Cohnheim, che il Forlanini ha recentemente ripetute; ma questi è in errore quando attribuisce solo alla stasi l'iperglobulia che si vede in alcuni malati di cuore. A dimostrazione di ciò basterebbe il ricordare un fatto noto da tempo immemorabile e a tutti i medici, cioè che riguardo a ricchezza di sangue e al colorito i mitralici si comportano diversamente degli aortici; i primi sono coloriti, cianotici, i secondi pallidi. Ed infatti Schneider (3) su 17 casi di vizio mitralico puro in 12 trovò iperglobulia ed in 2 di questi non v'erano nè edemi nè cianosi; su 5 aortici in uno solo trovò iperglobulia.

Il fatto si può spiegare facilmente: nei mitralici, per scompensi transitori sono facili le alterazioni dei polmoni, i catarri dei bronchi, ecc. le quali portano una difficoltà nella ossigenazione del sangue e perciò producono uno stimolo degli organi ematopoietici a fabbricare più globuli rossi: queste alterazioni degli organi respiratori sono più rare negli aortici.

Ma a persuaderci della verità di questa opinione ci basta osservare ciò che accade in quei malati che presentano difficoltà nella respirazione e che hanno, almeno per molto tempo il cuore integro: parlo degli enfisematici, dei cifoscoliotici con grande deformazione e rimpiccolimento della gabbia toracica, dei malati di estese sinechie di ambedue le pleure, ecc., ecc. Ebbene tutti sanno che questi malati in vita sono molto coloriti, talora cianotici, con le piccole vene del derma ripiene di sangue scuro, tali da ricordare in qualche modo i malati di cianosi congenita, anche prima che compaiano edemi o versamenti cavitari, o vi siano altri sintomi d'insufficienza cardiaca.

Chiunque ha pratica di autopsie sa della ricchezza di sangue che presentano i cadaveri di persone morte per le malattie suddette, degli enfisematici in specie e dei cifoscoliotici.

---

(1) D. Giuseppe Poggi. *Di una nuova specie di corpuscolo rosso nel sangue delle anemie gravi*, Policlinico, 1898.
(2) Citato da Reinert. Die Zählung der Blutkörperken.
(3) Citato da E. Reinert.

Il sangue di questi malati è ricco di globuli rossi: avrei voluto recare qui molte cifre, ma non ho avuto opportunità di far ricerche numerose, e per ora mi limiterò a qualche esempio: in una malata con enfisema polmonare non grave, ma in cattivissime condizioni di nutrizione, quasi cachettica, senza edemi e senza versamenti con polso regolare, ho trovati in 1 mm^3 4.544.000 gl. r. e 98 Hb. cifre che raramente si trovano in donne giovani e sane; in una signora enfisematica, senza edemi, con polso regolare e pieno ed in buone condizioni di nutrizione ho trovato gl. r. 5.772.000 ed Hb. 104, cifre notevelmente superiori alla norma: questa signora spesso soffre di epistassi, o di emorragie gengivali e dopo di queste dice di sentirsi meglio; dalla piccola ferita fatta al polpastrello del dito il sangue fluiva abbondantemente.

E poichè noi abbiamo buone ragioni per credere che in questi malati, come nei malati di cianosi, l'iperglobulia deve essere preceduta ed accompagnata da un aumento della massa del sangue, noi possiamo trovare in questi fatti una spiegazione di alcuni reperti anatomo-patologici e di alcuni fatti clinici finora non ben spiegati: così dell' ipertrofia del ventricolo sinistro che si trova, benchè minore che nel destro, negli enfisematici, nei cifoscoliotici con grande rimpicciolimento del torace, nei morti per estese aderenze pleuriche. Recentementeho avuta occasione di constatare in una donna morta per insufficienza cardiaca da sinechie totali delle pleure un'ipertrofia non solo del ventricolo destro, ma anche del sinistro: la parete del ventricolo destro era spessa 10 mm, quella del sinistro 15; le arterie erano sane e sani i reni: il cadavere era assai ricco di sangue. In questi fatti potremo trovare egualmente una spiegazione (in parte almeno) dell' ipertrofia che si osserva in alcuni malati di stenosi mitralica non solo del ventricolo destro, ma anche del sinistro.

Ricerche ulteriori dovranno rivolgersi anche al comportarsi degli organi ematopoietici nelle malattie acute degli organi respiratori accompagnate da grave cianosi e dispnea. Non di rado sezionando cadaveri di persone morte per bronchiti capillari, broncopolmoniti, polmoniti, ecc., abbiamo l' impressione ch' essi siano molto ricchi di sangue: non possiamo escludere in modo assoluto che quest' apparenza sia dovuta ad una distribuzione del sangue diversa da quella che si osserva in altri cadaveri, ed ancor meno possiamo dimostrare che la quantità di sangue sia accresciuta durante la malattia; ma non sembra improbabile che anche in questi malati la dispnea, se la malattia dura abbastanza a lungo, provochi la neoformazione di globuli rossi ed un aumento della massa del sangue.

Queste considerazioni potranno trovare utile applicazione nella clinica: fino ad ora nelle malattie cardio-polmonari non tenevano conto che di due serie di modificazioni, il più delle volte compensative od utili per dir meglio, quelle che si riferiscono al tono vasale e quelle che si riferiscono alla capacità ed alla forza del cuore: ora accanto all' ipertrofia di cuore ed all'azione dei nervi vasomotori dovremo tener conto della massa del sangue e della sua composizione: anche le modificazioni che avvengono in questo campo sono per lo più compensative od utili, ma esse pure capaci, come altre modificazioni compensative, di effetti collaterali non utili.

Gli antichi, buoni osservatori, tenevano gran conto della quantità del sangue e la regolavano col salasso e talora, io credo, con utile dei malati. Noi con le cognizioni più esatte che possediamo, potremo anche meglio giudicare quando dobbiamo favorire queste modificazioni o quando dobbiamo frenarle o limitarle per attenuarne gli effetti collaterali dannosi.

Come già ho detto, che altri prima e dopo di me ha emessa riguardo alla genesi dell' iperglobulia nella cianosi, o sulle malattie di cuore la stessa ipotesi che io ora ho sostenuta. Così il Gibson ed il Pierre Marie in lavori che

non ho potuto leggere, ed il dottor A. Testi di Faenza (1), il quale in due casi di stenosi del cono dell'arteria polmonare con integrità delle valvole ed apertura del setto interventricolare e cianosi cronica trovò gl. r. 7.600.000 in un caso ed 8.000.000 nell'altro. Egli nega nei suoi casi la stasi venosa e crede l'iperglobulia compensativa ed effetto della incompleta ossidasione del sangue. Ho già ricordato che il Geronzi a proposito del caso divisizio congenito di cuore da lui illustrato, viene alla stessa ipotesi

Nel *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesammten Medicin* di Virchow del 1896 (2) è riferito un lavoro di E. Reinert, pubblicato nella *Münchener medicinische Wochenschrift*, n. 14, 1895, che io non ho potuto leggere nell'originale. In questo lavoro il Renert conferma le ricerche di Egger e Miescher sull'aumento del numero dei gl. r. negli abitanti di luoghi elevati, e mette questo fatto in parallello con le alterazioni del sangue nelle malattie di cuore e di polmoni accompagnate da cianosi e da dispnea.

Da molte ricerche da lui fatte su mitralici risulta che il numero dei gl. r. è cresciuto, e che l'Hb non cresce in proporzione, vale a dire il contenuto emoglobinico resta relativamente basso, come succede nel sangue degli abitanti delle alte montagne

L'autore in questo aumento dei globuli rossi vede un fatto biologico compensativo; e crede che non si possa spiegare come un effetto meccanico delle malattie di cuore e di polmoni.

In quanto al valore globulare o contenuto, emoglobinico io non posso dir nulla sul mio malato di cianosi, poichè non potei, per la ristrettezza del tempo e l'irrequietezza del malato, dosare l'Hb. Nelle due enfisematose, se si può prestar fede per così piccole differenze all'emometro di Fleischl, il valore globulare sembrebbe leggermente abbassato, il che sarebbe d'accordo con i dati di Reinert.

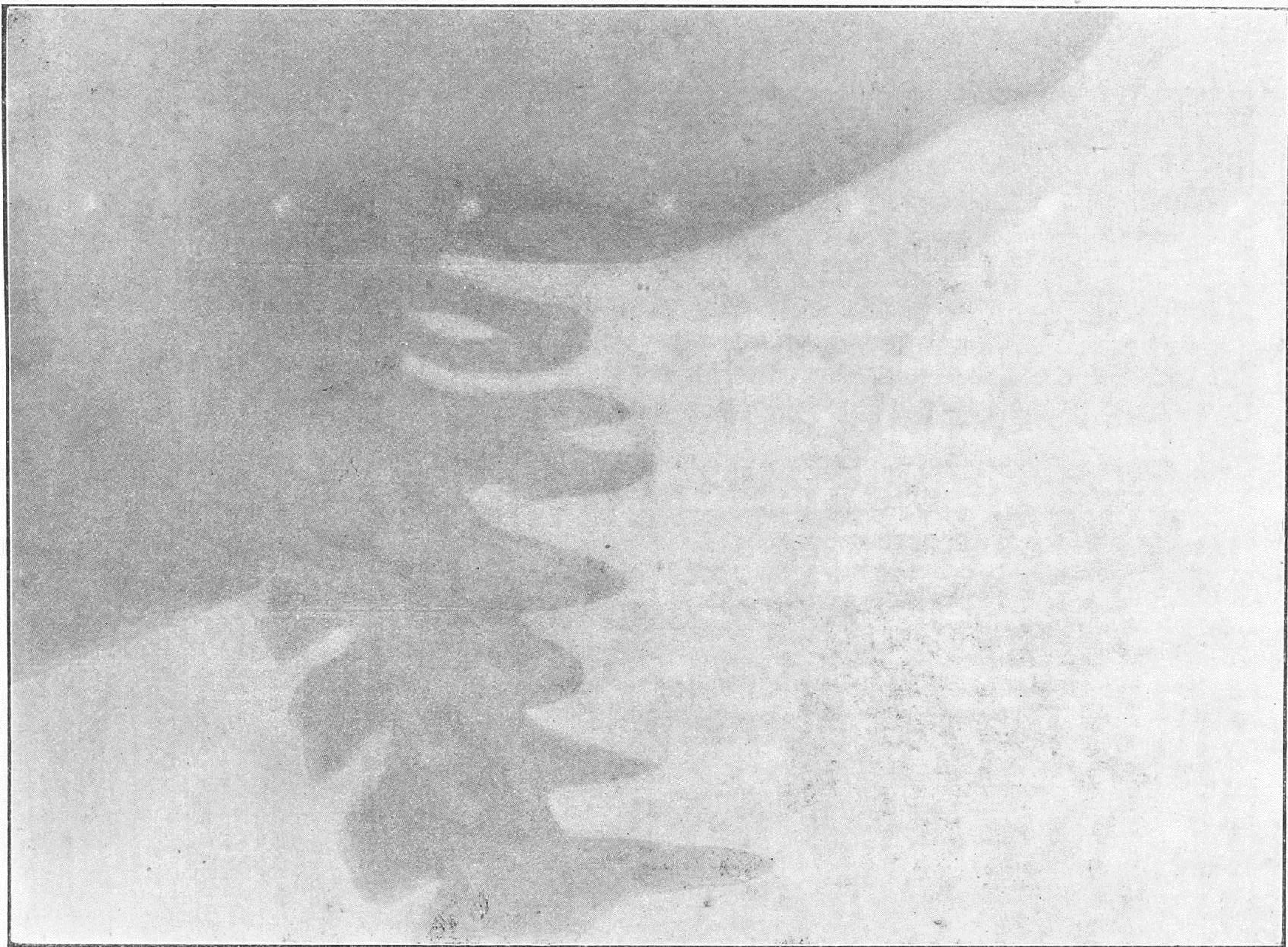
(1) Resoconto del Congresso della Società italiana di Medicina Interna del 1895.
(2) Bd. II, 1896, pag. 34.

Fine del Volume V (Sezione Medica).

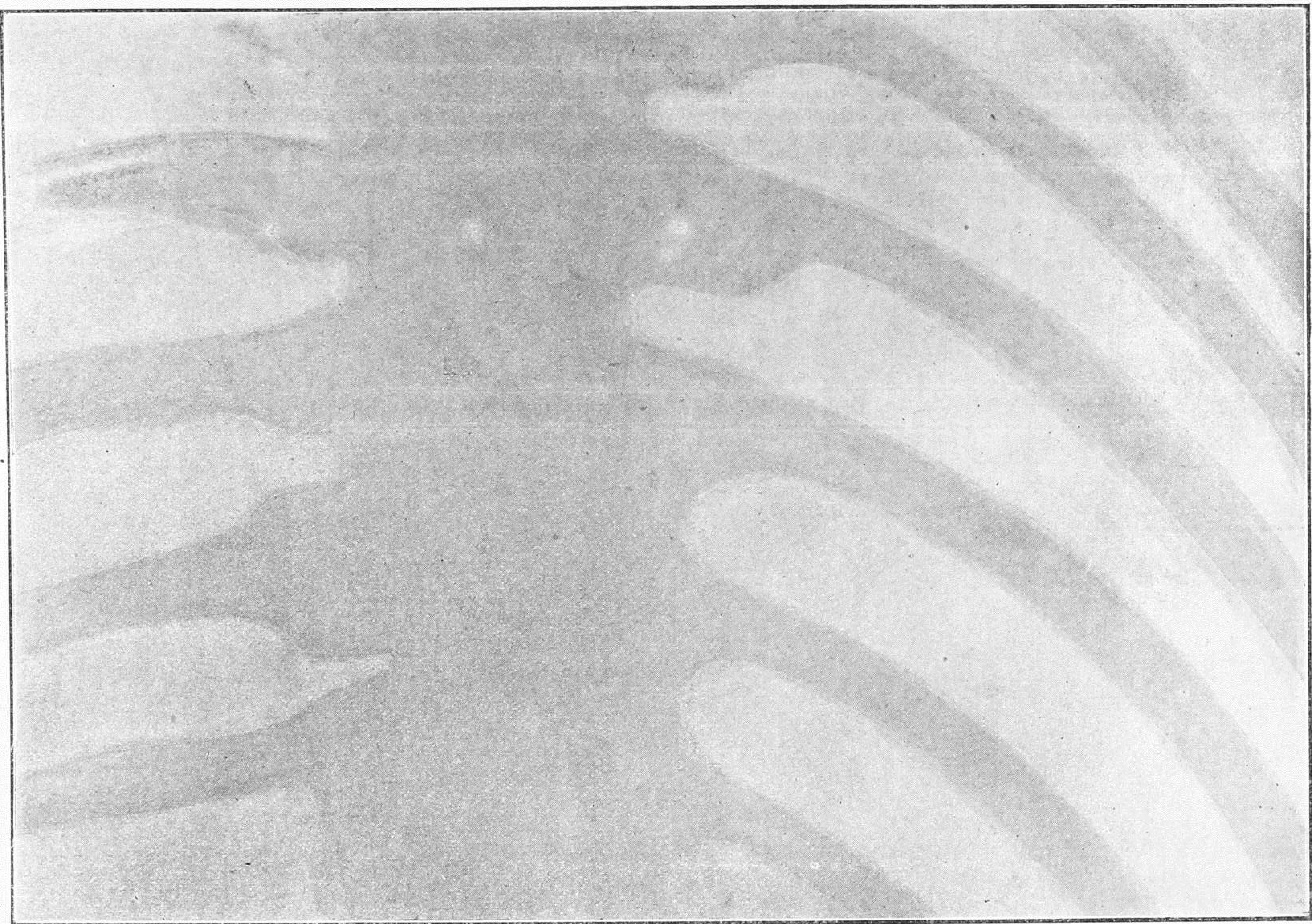
Roma 1898 — Tip. Elzeviriana. L. Trimani *Segr. resp.*



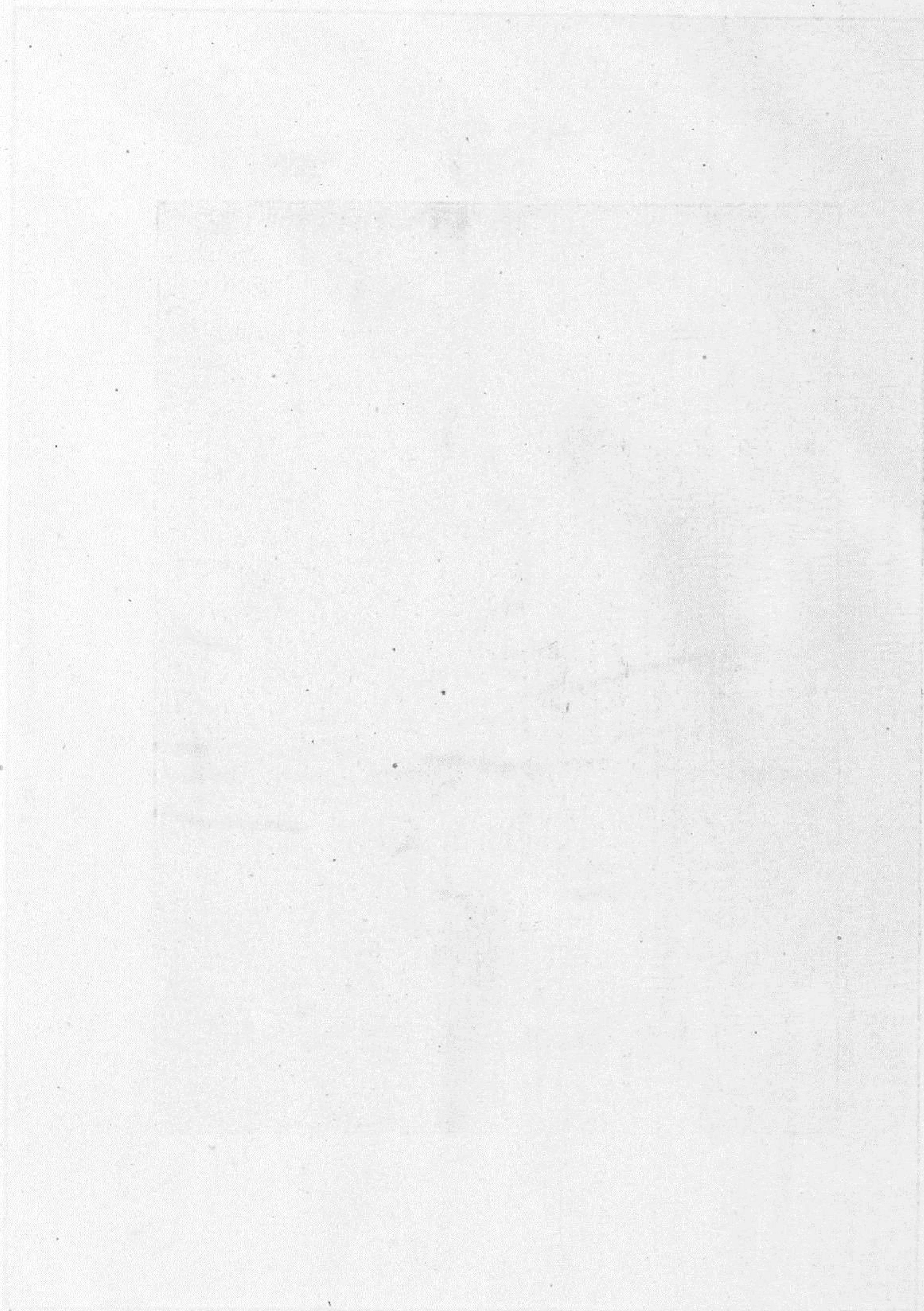
Ann. De N. - *Spondilosi rizomelica.*

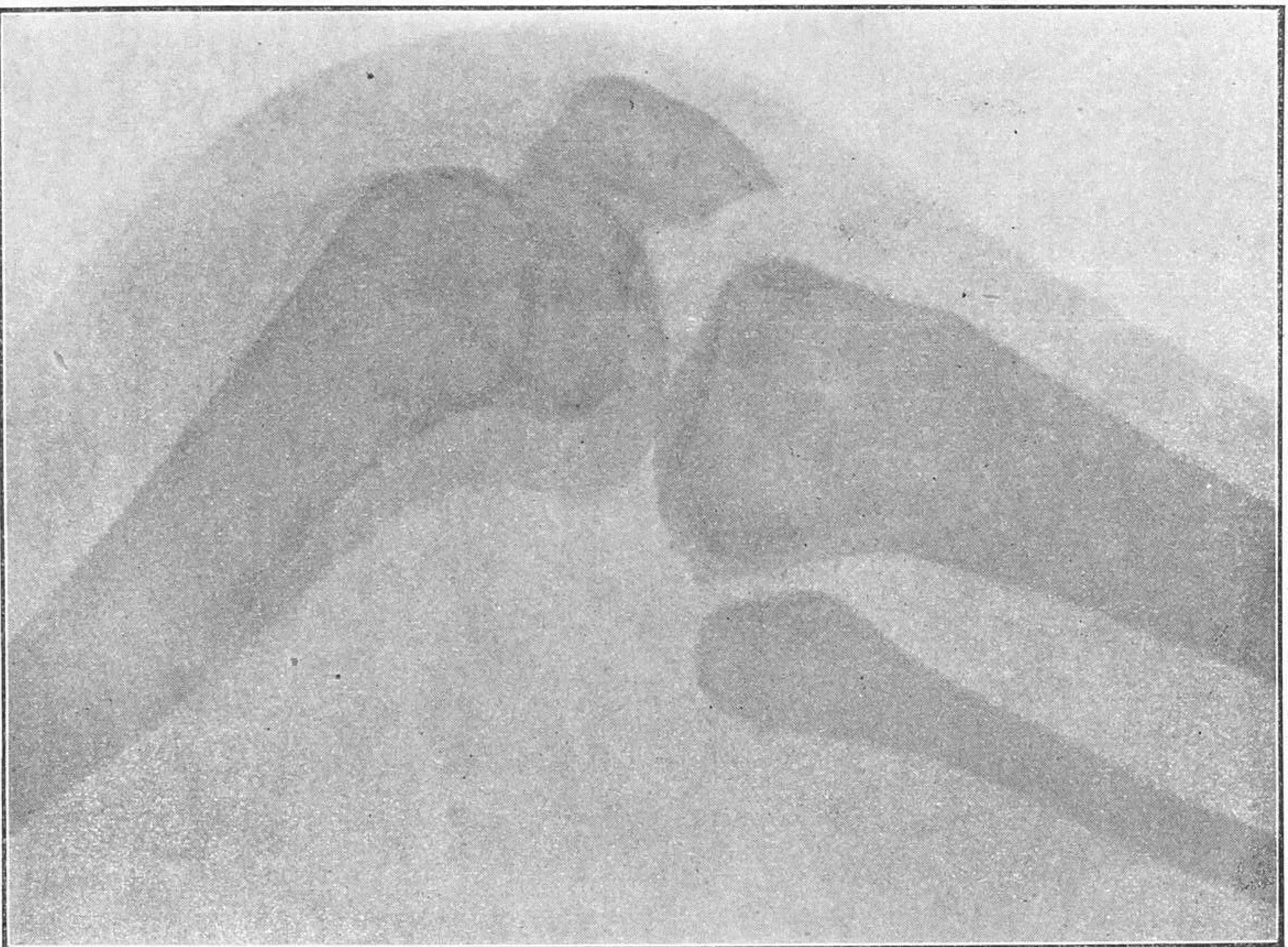


Ann. De N. *Spondilosi rizomelica.* Colonna cervicale. Vista lateralmente. Si distinguono bene le singole vertebre: posteriormente l'osso occipitale: anteriormente il mascellare inferiore. Esposizione ai raggi Röntgen per 20′.



Ann. De N. *Spondilosi rizomelica*. Colonna vertebrale. Regione dorsale. Diversa direzione delle costole. Esposizione ai raggi Röntgen per 20′.





Ann. De N. *Spondilosi rizomelica.* Ginocchio sinistro. Aderenza superficiale della rotula. Esposizione ai raggi Röntgen per 14′.

